FACULTE DE MEDICINE DE STRASBOURG

Année 1968 No. 2

LA CONSERVATION DU REIN IN VITRO

- ETUDE EXPERIMENTALE DE QUELQUES PROCEDES -

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Jean-Louis **WUYTS**

né le 26 avril 1932 à Wauthier-Braine (Belgique)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Président: René FONTAINE, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548025_0031

FACULTE DE MEDICINE DE STRASBOURG

Année 1968 No. 2

LA CONSERVATION DU REIN IN VITRO

- ETUDE EXPERIMENTALE DE QUELQUES PROCEDES -

THESE

présentée pour le Doctorat en Médecine

par

Jean-Louis **WUYTS**

né le 26 avril 1932 à Wauthier-Braine (Belgique)

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

Président: René FONTAINE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	CLAVERT Jean
Doyens honoraires		CALLOT Jacques
		FONTAINE René
Assesseur		CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméio--logique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie, Immunologie Générale
MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie Expérimentale
THIEBAUT François	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N....	Hydrologie
N....	Hygiène
N....	Pharmacologie et Médecine Expérimentale

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	
BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	
BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
DORNER Marc	Clinique Médicale B
KARLI Pierre	Biologie Médicale
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	
ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie Expérimentale
ISCH François	Clinique Neurologique
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Trau-)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A (-matologie)
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Clinique Chirurgicale A
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique

Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.

JURKOWIC Vilo	Hématologie
PHILIPPIDES Demètre	Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM.

CHAMPY Maxime	Stomatologie
FRANK Robert	Stomatologie
KLOTZ Gilbert	O. R. L.
MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.

BEYER Paul
FORSTER Emile
HOLLENDER Louis

MM.

KUHLMANN Daniel
KUNTZMANN Jean
MULLER Jean-Nicolas
VOEGTLIN Raymond

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le PROFESSEUR V E D R I N E Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM.

MATHIS
MOISE

MM.

SINGER
TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert K I E H L

PROFESSEURS HONORAIRES

MM.

ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean

MM.

ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT d' HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l' Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-=-=-
-=-
--

A la mémoire de mon Père,

Il a pratiqué la Médecine avec un enthousiasme, une abnégation et une générosité qui demeurent pour moi un modèle.

A ma femme,

Sa participation à ma vie d'étudiant, puis d'interne et l'ambiance qu'elle a su créer au sein de notre foyer, a permis la réalisation de ce travail auquel elle a activement collaboré.
Ma récompense sera aussi la sienne.

A ma fille,

Sa joie, son sourire et sa sagesse ont éclairé et facilité dix années d'études.

A ma mère,

Avec une foi profonde et un courage souriant elle m'a élevé dans le respect de la Médecine.
Qu'elle trouve ici le témoignage de mon profond amour filial.

A mon frère,

A mes soeurs,

A mes filleuls,

A ma belle-mère,

pour la confiance et l'affection qu'elle m'a toujours témoignées.

A ma tante,

A mon oncle, Pierre Mauclère,

pour sa sympathie gaie et affectueuse.

A Monsieur Georges Régelé, mon beau-père,

pour sa précieuse collaboration graphique.

A ma famille,

A mes amis.

A notre Maître,
et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur René FONTAINE.

Doyen honoraire de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur de Clinique Chirurgicale
Commandeur de la Légion d'Honneur
Membre non résidant de l'Académie de Chirurgie
Membre de l'Académie de Médecine.

Nous lui sommes redevable de toute notre formation, puis de notre carrière chirurgicale. Il nous a accueilli avec une grande bienveillance, et depuis, il n'a cessé de nous témoigner, ainsi qu'à notre famille, une sollicitude paternelle dont nous lui sommes particulièrement gré.

La puissance de sa personnalité exceptionnelle, l'originalité de ses vues et la clarté de son raisonnement nous attachent profondément à celui que nous considérons comme un Grand Patron.

Nous sommes fiers qu'il veuille bien nous compter parmi ses élèves et sommes heureux de lui dédier ce Travail de Chirurgie Expérimentale : domaine où il a brillé de si éclantante façon.

A NOTRE JURY DE THESE,

A Monsieur le Professeur R. GANDAR,

Professeur Titulaire de la Chaire de Gynécologie I
Chevalier de la Légion d'Honneur

Au cours d'une année passée à la Clinique Gynécologique, nous avons pu apprécier son immense expérience, son honnêteté professionnelle, et la clarté de ses cours. Nous le remercions d'avoir accepté de faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Professeur J.N. MULLER,

Son aisance, la grande classe de son enseignement, et ses qualités d'organisateur sont la marque d'une personnalité qui fait notre admiration.

A Monsieur le Professeur Cl. BOLLACK,

Il nous a fait bénéficier avec patience et un rare sens pédagogique de ses connaissances. Son souci constant du malade, et sa compréhension des problèmes humains nous ont séduit.

A Monsieur le Professeur A. SIBILLY,

Sa vaste culture jointe à son habileté en font un chirurgien inspiré d'un charme inimitable.

A Monsieur le Professeur R. KIENY,

La perfection de sa technique opératoire exemplaire, constitue, à elle seule, un enseignement que l'on oublie pas.

Au Docteur

Jean-Louis FONTAINE,

Sa vive intelligence et ses qualités de travailleur en font le digne héritier de cette tradition de Chirurgie Expérimentale, si brillamment illustrée par le Professeur René Leriche, et notre Maître le Professeur René Fontaine.

Aux Docteurs

Gérard MACK et Jean GEISERT,

Ils ont largement participé à ce travail.

A Guy FOUCHER, et Walter ARRANTES,

Ils nous ont aidé gentiment.

Nous les remercions tous pour leur précieuse collaboration.

A nos Maîtres d' Internat et d' Externat.

A nos Collègues de la Clinique Chirurgicale A.

A nos Camarades d' Etudes et d' Internat.

P L A N

- INTRODUCTION -

- DEFINITIONS - Limites du Sujet -

- HISTORIQUE -

- CHAPITRE I - Problèmes Préliminaires -

I - Les Sources -

A/ Position du problème -
B/ Valeur de l'expérimentation animale -

II - Isolement du greffon -

A/ Exclusion circulatoire et répercussions -
B/ Exclusions nerveuses et lymphatiques -

- CHAPITRE II - Métabolisme et survie -

I - Les Besoins -

II - Les moyens théoriques utilisables -

A/ Couverture des besoins -
B/ Réduction des besoins -
C/ Couverture de besoins réduits -

III -Les Critères de Survie -

A/ Critères morphologiques -
B/ Critères biologiques -
C/ Critères fonctionnels -

- CHAPITRE III - Technique opératoire -

I - Les différentes possibilités -

A/ Le prélèvement -
B/ La réimplantation -

II - Technique personnelle -

A/ Anesthésie -
B/ Prélèvement -
C/ Réimplantation -
D/ Problème de la néphrectomie controlatérale -
E/ Valeur de la Technique- (Les autotransplants simples)

III - Suites opératoires des autotransplants conservés

A/ Surveillance et soins post-opératoires -
B/ Examens à distance -
C/ Résultats -
D/ Commentaires -

- CHAPITRE IV - Résultats -

I - Conservations au froid -

A/ Froid seul durant 6 heures -
B/ Froid avec perfusions à faible débit -

II - Perfusions de sang -

A/ Perfusions de reins de porc -
B/ Perfusions de reins de chien -

III - Froid et apport sélectif -

A/ Oxygène hyperbare -
B/ Perfusions à débit moyen durant 24 heures -

- CONCLUSIONS -

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les portes du Laboratoire de Chirurgie Expérimentale nous ont été largement ouvertes par notre Maître, le Professeur René FONTAINE ; mais nous en avons franchi le seuil à la suite de son fils, le Docteur Jean-Louis FONTAINE. En effet, il nous a fait l'amitié de nous associer à ses travaux consacrés au problème de la transplantation rénale chez le chien. Au cours de ces recherches, il nous est bientôt apparu que la source d'organe était une des questions importantes qui n'avait, en clinique humaine du moins, été qu'imparfaitement résolue par des donneurs volontaires. La conservation de reins prélevés aux dépens de cadavres résoud partiellement ces difficultés pourvu que l'on ait un moyen quelconque de protéger ces organes. C'est donc parallèlement aux études sur les homotransplantations rénales que nous nous sommes penchés sur celles de la survie "ex vivo" du rein en vue de la greffe.

Les résultats de nos recherches n'ont, hélas, pas souvent répondu aux enthousiasmes qui nous animaient nous-mêmes, ainsi que ceux qui nous ont aidé. Ce travail, en effet, n'a pu être mené que grâce à la collaboration de toute une équipe. G. MACK s'est non seulement occupé de toutes les questions biochimiques avec une grande compétence, mais il a résolu bien des difficultés

techniques grâce à un génie inventif qui fait notre admiration. Nous sommes reconnaissants à J. GEISERT pour son aide ponctuelle, précise et souriante dans le domaine des perfusions et des explorations fonctionnelles. L'assistance opératoire apportée par G. FOUCHER nous a été précieuse. Nous ne pouvons exprimer en quelques mots seulement tout ce que ce travail doit à J. L. FONTAINE, dont la compétence nous a souvent éclairé et dont la gentillesse à notre égard nous a profondément touché.

Enfin, nous remercions tous les membres du personnel du Laboratoire qui nous ont prêté leur concours.

D E F I N I T I O N S -

- L I M I T E S D U S U J E T

DEFINITIONS - LIMITES DU SUJET

" Conservation : action de maintenir en bon état "
(Dictionnaire Larousse).

Le "bon état" est, pour le rein, sa fonction normale.

La conservation du rein aura donc pour objet l'étude des différentes techniques susceptibles de préserver son pouvoir d'épuration après un séjour plus ou moins prolongé hors du "milieu intérieur". Ceci implique, ipso-facto, la réimplantation de l'organe sur l'hôte. En effet, certains procédés de conservation ne respectent pas la vie, voire même la suppriment délibérément De telles pratiques sont compatibles avec une utilisation de tissus comme le cartilage, les os, la cornée, les artères, et même la peau. Le matériel ainsi implanté ne sera point vivant, mais servira de moule ou de tuteur pour la réhabitation par les éléments cellulaires propres du receveur. Ces opérations ne méritent qu'imparfaitement le nom de greffes ; d'où la distinction que fait LONGMIRE en :

- greffes homostatiques ou mortes,

et,

- greffes homovitales ou vivantes.

L'auteur américain ne fait, en somme, que reprendre les idées que

NAGEOTTE avait si clairement exprimées dès 1922. Il séparait, en effet, les implants en greffes tectoniques et greffes vivantes.

Le rein, bien entendu, fait partie du second groupe, et il s'agit, en fait, d'un transplant puisque son pédicule vasculaire est réanastomosé aux vaisseaux du receveur. Cependant, afin d'éviter les répétitions, nous utiliserons au cours des pages qui vont suivre, indifféremment les deux vocables, (que l'usage tend à confondre).

=
= =
=

HISTORIQUE

= = = = = = =

= = =

=

HISTORIQUE

I - LES PREMIERES CONSTATATIONS -

Il est difficile de préciser à partir de quelle date on s'est intéressé à la conservation des organes telle que nous l'avons définie plus haut. Cependant la survie, pendant des périodes très longues, et dans des conditions très dures, est connue de longue date pour les organismes inférieurs. Ces phénomènes, touchant les invertébrés notamment, n'ont longtemps été considérés que comme des curiosités naturelles. La survie de parties d'organismes supérieurs semble d'abord avoir été observée au niveau du myocarde. Aristote signala le premier la contractibilité du coeur isolé. Au Moyen-Age des constatations analogues ont été faites sur des suppliciés chez qui la persistance du battement cardiaque a été notée après la mort. Toutefois, de tels faits sont plus du domaine de l'anecdote historique que de la science. Il en va de même des courses d'autruches décapitées auxquelles se livrait l'Empereur Commode (1er siècle après Jésus-Christ).

II - CELLULES ISOLEES -

C'est d'abord sur des cellules isolées que le rôle du froid comme agent favorisant la conservation, est noté. Dès 1776, Lazzaro SPALLANZANI montre que des oeufs de ver-à-soie, mis à la glacière à moins 24° et réchauffés sont encore fécondables. Le même biologiste observe en 1780, que des sperma-

tozoïdes, conservés durant 25 heures à la glacière, restent fécondants. Cet esprit curieux apparaît donc comme un pionnier, et ses travaux seront repris en 1890 par HERTWIG, puis, plus tard, par Jean ROSTAND (1933-1960). Enfin, en 1872, Louis RANVIER note la mise au repos des globules blancs d'homéothermes s'ils sont refroidis.

III - ORGANES ENTIERS -

Mais ce n'est qu'en 1858, que l'importance du froid sur des organes entiers apparaît grâce à VULPIAN qui mentionne son rôle favorable sur la prolongation de la contractilité cardiaque. Il fait figure de précurseur, et écrit : " Il est évident que les conditions de basse température dans lesquelles se sont " trouvés les sujets de mes observations ont prolongé la durée de la contracti - " lité après la mort. " Les préparations avaient, en effet, séjourné dans une soucoupe sur le bord de la fenêtre, en hiver, par des températures de l'ordre de +1°. Paul BERT, en 1866, est le premier qui pratique des réimplantations après conservation. Ses expériences ne concernaient toutefois que des queues de rat et il a pu faire état de conservations avec succès jusqu'à 7 jours. En outre, il est aussi le premier à parler des effets protecteurs de la glycérine diluée au un tiers. Mais les travaux du savant français restent à peu près isolés en ce qui concerne les réimplantations.

Les études se poursuivent quant aux conditions de survie et différents milieux artificiels sont mis au point. RINGER, en 1880; puis LOCKE, en 1895, attachent leur nom aux solutions salines qui ont contribué à leur gloire, tandis

que CONHEIN, en 1899, conserve des fragments d'intestin dans du sang dilué au tiers. HEDON et FLEIG, en 1903, obtiennent un péristaltisme intestinal persistant jusqu'à 7 heures dans du liquide de LOCKE refroidi à 0° et oxygéné. FLEIG entre 1907 et 1910, consacre plusieurs années à l'étude des différents milieux et note la supériorité des bains de sérum contenant des protéînes ou du liquide amniotique.

De son côté, dès 1873, G. MARTIN pratique avec succès la première greffe de peau conservée durant quatre jours et demi, à 0°. Mais les critères histologiques manquent pour affirmer que le greffon ait pris, et qu'il s'agisse vraiment d'une greffe homovitale. Pour la même raison, les greffes artérielles réalisées au moyen de vaisseaux conservés par CARREL, en 1906, ne peuvent être rattachées au crédit de la conservation. Nous les citons cependant pour rendre hommage à CARREL, père de la transplantation rénale. Ce dernier avait d'ailleurs, en 1912, tenté de conserver des reins, mais avec des résultats décevants, semble-t-il.

IV - HYPERBARISME -

Si les expériences de conservation d'organes vivants, en vue de la transplantation, sont relativement récentes, l'application de l'hyperbarisme l'est encore bien davantage. Rappelons que la découverte de l'oxygène, en 1775, est due à l'Anglais Joseph PRIESTLEY, et que c'est à partir de 1776, que LAVOISIER fit ses expériences célèbres sur la respiration. Il est piquant de noter qu'en 1782, l'Académie Hollandaise des Sciences à Haarlem, offre un prix

pour étudier l'effet des hautes pressions, en biologie. Il n'y eut aucun candidat et le prix fut remis au concours trois fois par la suite; toujours sans succès ! Il fallut attendre BOEREMA ....En fait, ce n'est pas avant 1834, qu' apparaît l'usage médical des hautes pressions. JUNOD, puis TABARIE, ensuite PRAVAZ construisent des chambres d'hyperpression. PRAVAZ soumet ses patients à des pressions de 2; 2,5; et 4 atmosphères et dit qu'il y a " une sensation de bien-être, une augmentation de la circulation et une amélioration du flux sanguin cérébral ". Par la suite, PRAVAZ devait développer sa méthode, qui fut baptisée "Le bain d'air comprimé" et connut un certain succès mondain au milieu du siècle dernier. La liste des affections ainsi traitées serait trop longue à énumérer, mais son éventail s'étale des métrorragies aux surdités! En 1879, J.A. FONTAINE étudie les effets de l'air sous pression sur les patients anesthésiés, et note un réveil plus facile et plus rapide sous air comprimé. J.A. FONTAINE devait payer de sa vie ses recherches, car il est mort des suites de l'explosion d'un caisson dans son laboratoire. Paul BERT étudie les mélanges gazeux et, en particulier, le protoxyde d'azote-oxygène. Il est le premier à attirer l'attention sur la toxicité de l'oxygène à haute pression. C'est en 1927, que CUNNINGHAM devait porter la méthode à son apogée..industrielle ! Il construit une sphère de cinq étages et de 72 chambres pour hyperbarisme. A la suite de cet excès, cette technique tomba dans une certaine désaffection jusqu'à ce que BOEREMA et son équipe la remette à l'ordre du jour, peu après la dernière guerre. C'est enfin au groupe de LILLEHEI et MANAX que revient le mérite de l'appliquer à la conservation d'organes.

V - CONCLUSION -

Au terme de ce survol historique concernant la conservation des organes en vue de la transplantation, force est de reconnaître qu'en fait, ce n'est que dans les dix dernières années que les techniques se sont développées. La raison tient, pour une part, à un certain nombre de difficultés pratiques, et, d'autre part, à l'insuffisance évidente de la source que constituent les donneurs vivants. Ces derniers ne peuvent, dans l'état actuel des choses, que représenter un pis-aller. L'idée de pouvoir préserver, ne serait-ce qu'à court terme, un organe prélevé sur un cadavre, s'est donc imposée à la plupart des équipes comme une nécessité.

pour étudier l'effet des hautes pressions, en biologie. Il n'y eut aucun candidat et le prix fut remis au concours trois fois par la suite; toujours sans succès ! Il fallut attendre BOEREMA ....En fait, ce n'est pas avant 1834, qu' apparaît l'usage médical des hautes pressions. JUNOD, puis TABARIE, ensuite PRAVAZ construisent des chambres d'hyperpression. PRAVAZ soumet ses patients à des pressions de 2; 2,5; et 4 atmosphères et dit qu'il y a " une sensation de bien-être, une augmentation de la circulation et une amélioration du flux sanguin cérébral ". Par la suite, PRAVAZ devait développer sa méthode, qui fut baptisée "Le bain d'air comprimé" et connut un certain succès mondain au milieu du siècle dernier. La liste des affections ainsi traitées serait trop longue à énumérer, mais son éventail s'étale des métrorragies aux surdités! En 1879, J.A. FONTAINE étudie les effets de l'air sous pression sur les patients anesthésiés, et note un réveil plus facile et plus rapide sous air comprimé. J.A. FONTAINE devait payer de sa vie ses recherches, car il est mort des suites de l'explosion d'un caisson dans son laboratoire. Paul BERT étudie les mélanges gazeux et, en particulier, le protoxyde d'azote-oxygène. Il est le premier à attirer l'attention sur la toxicité de l'oxygène à haute pression. C'est en 1927, que CUNNINGHAM devait porter la méthode à son apogée..industrielle ! Il construit une sphère de cinq étages et de 72 chambres pour hyperbarisme. A la suite de cet excès, cette technique tomba dans une certaine désaffection jusqu'à ce que BOEREMA et son équipe la remette à l'ordre du jour, peu après la dernière guerre. C'est enfin au groupe de LILLEHEI et MANAX que revient le mérite de l'appliquer à la conservation d'organes.

V - CONCLUSION -

Au terme de ce survol historique concernant la conservation des organes en vue de la transplantation, force est de reconnaître qu'en fait, ce n'est que dans les dix dernières années que les techniques se sont développées. La raison tient, pour une part, à un certain nombre de difficultés pratiques, et, d'autre part, à l'insuffisance évidente de la source que constituent les donneurs vivants. Ces derniers ne peuvent, dans l'état actuel des choses, que représenter un pis-aller. L'idée de pouvoir préserver, ne serait-ce qu'à court terme, un organe prélevé sur un cadavre, s'est donc imposée à la plupart des équipes comme une nécessité.

PREMIER CHAPITRE

= = = = = = =

= = =

=

PROBLEMES PRELIMINAIRES

CHAPITRE - I -

" PROBLEMES PRELIMINAIRES "

- INTRODUCTION -

La notion de temps

Lors d'une transplantation de Rein avec donneur vivant, le transplant séjourne en dehors de l'organisme un certain laps de temps. La tolérance à l'ischémie en normothermie n'excède pas une heure. Mais actuellement les équipes chirurgicales entraînées à cette discipline sont à même de rester en-deça de ce temps, avant le déclampage. Toutefois, il est toujours possible d'utiliser un moyen quelconque de réfrigération, ce qui augmentera la sécurité. Il n'y a pas là de vrai problème, et c'est ce que l'on peut nommer la conservation à court terme.

A l'inverse, le stockage de reins pendant de longues périodes ne peut se concevoir que grâce à des températures au-dessous de zéro, sur lesquelles nous reviendrons. Disons d'emblée que, dans l'état actuel de nos techniques, ce procédé se trouve exclu; tout au moins pour des organes volumineux tels que le rein, le coeur ou le poumon. Ce n'est, en effet, pas seulement la vie qu'il faut sauvegarder; mais aussi la capacité fonctionnelle. Les banques d'organes sont

donc encore, à l'heure actuelle du domaine de l'utopie, et les conservations à long terme impossibles pour l'instant.

Entre ces deux extrêmes, se situe la conservation à moyen terme, allant de quelques heures à quelques jours au maximum. C'est vers cette direction que s'orientent les efforts des différents groupes : avec l'arrière pensée de pouvoir transposer à l'homme, sous forme de greffes d'organes de cadavres, les données du laboratoire. De telles réalisations ne sont plus du domaine de l'expérimentation pure, mais les temps de stockage enregistrés sont modestes et bien des problèmes sont encore à l'étude. C'est de ce type de conservation qu'il sera question essentiellement ici.

- I - LES SOURCES -

A/ - POSITION DU PROBLEME -

Selon J.E. MURRAY, en juin 1967, 1200 transplantations rénales avaient été effectuées dans le monde, par cinquante centres. Parmi ces 1200 cas le nombre de greffes, faites à partir de reins de cadavres, va sans cesse croissant. En effet, depuis de nombreuses années, les différents groupes qui s'occupent de transplantation, ont cherché à élargir l'éventail des donneurs. Ceci devrait permettre de satisfaire l'augmentation constante de malades susceptibles, de bénéficier d'une transplantation, d'une part, et d'autre part, d'écarter les problèmes moraux et psychologiques posés par les donneurs vivants.

HAMBURGER & Coll. (1964) ; WOODRUFF (1964) ; ELKINTON (1964) et d'autres, se sont penchés sur ces questions, qui mettent le médecin en face de situations avec lesquelles il n'est guère familier. Légalement, enfin, aucun texte ne met le praticien à l'abri d'éventuelles poursuites que pourrait lui intenter un donneur devenu vindicatif. Dès lors, il est naturel que l'on ait cherché à se libérer de cette sujétion au bon vouloir d'un quidam, si bien intentionné soit-il.

Dans un grand centre hospitalier, les sources susceptibles de pouvoir fournir des organes en vue de transplantations sont , au moins, au nombre de deux :

--- a/ - Les cadavres.

--- b/ - Les "morts en survie".

Les néphrectomies "de nécessité" doivent être considérées comme exceptionnelles.

1/ Le cadavre -

A priori, le cadavre devrait représenter la source idéale d'organes puisque le problème moral se trouve résolu. Le législateur a, par ailleurs, défini sa position par plusieurs textes, dont voici l'essentiel.

Le Décret n° 472057 du 20. X. 1947, complété par une circulaire n° 32 du 3. II. 1948, du Ministère de la Santé Publique et de la Population, autorise, dans certaines conditions, le prélèvement d'un organe sur le cadavre.

" Dans les établissements hospitaliers figurant sur une liste établie "par le Ministre de la Santé Publique et de la Population, si le médecin-chef de

" service juge qu'un intérêt scientifique ou de Thérapeutique le commande, l'au -
" topsie et les prélèvements pourront, même en l'absence d'autorisation de la
" famille, être pratiqués sans délai. Dans ce dernier cas, le décès devra avoir
" été constaté par deux médecins de l'établissement qui devront employer tous
" les procédés reconnus valables par le Ministre de la Santé Publique et de la
" Population, pour s'assurer de la réalité de la mort. Ils devront signer le pro-
" cès-verbal de constat de décès relatant l'heure et la date de celui-ci. "

La circulaire précise :

" Actuellement, le diagnostic précoce de la mort peut être bien établi, en dehors
" et en plus de l'examen direct, par deux méthodes d'exploration : a/ l'artério-
" tomie, -b/ l'épreuve à la fluorescéine d'Icard. "

Protégé sur le plan légal, débarassé d'un difficile problème moral, le médecin pourra donc effectuer le prélèvement voulu, sur un cadavre.

2/ Le mort en survie -

Il n'en va pas de même en ce qui concerne le "mort en survie" Cette terminologie ambigüe est le fruit des réflexions de bons esprits, embar - rassés pour désigner les malades survivants -mais seulement à l'étape inférieure de la vie végétative- et irrécupérables sur le plan cortical ou moteur.

On conçoit fort bien que de tels sujets représentent des réservoirs d' organes et soient l'objet des convoitises de chirurgiens en peine d'organes pour leurs transplantations. De tels malades peuvent être le résultat de traumatismes craniens, ou de troubles neurologiques aboutissant au "coma dépassé". Plus rarement, ce peut être l'issue malchanceuse d'une intervention cardiaque se déroulant sous circulation extracorporéale.

Mais, il se pose alors le problème des critères de mort; car il est

bien évident que "le mort en survie" ne répond pas aux définitions de la mort, telles qu'elles ont été énoncées. C'est au praticien qu'il appartiendra de décider, quand le moment est venu, d'arrêter la circulation extracorporéale, ou de "tourner le bouton" du respirateur artificiel.

Il est cependant possible de rassembler un certain nombre d'arguments permettant de dire qu'aucune récupération n'est plus à espérer. Ces arguments d'ordre paracliniques, sont fournis par :

-- L'électro-encéphalogramme (E. E. G.)
-- L'enregistrement par électrodes intrathalamiques.
-- L'artériographie cérébrale.

-- L' EEG, s'il montre un tracé plat, prouve l'absence d'activité corticale. Toutefois, il est de règle de faire deux tracés à 48 heures d'intervalle, avant de conclure.

-- L' Enregistrement des potentiels recueillis au moyen d'électrodes intrathalamiques, est d'une pratique moins courante. Cette méthode fournit des renseignements de grande valeur sur le degré d'atteinte du Thalamus .

-- L' Artériographie carotidienne bilatérale, en montrant une exclusion vasculaire périphérique, apporte une preuve de plus qu'une reprise d'activité corticale est illusoire.

Néanmoins, le médecin doit interrompre toutes les manoeuvres de maintien en survie, avant de pouvoir disposer d'un cadavre. Il y a là une gra-

ve décision à prendre sur le plan moral, et une cruelle obligation sur le plan physiologique. Il est bien certain, en effet, que le fait de suspendre la vie fait perdre de précieuses minutes au cours desquelles s'amorcent les processus de dégradation des tissus. Cependant, il n'apparaît pas superflu de respecter les exigences légales de mort, ce qui évite de procéder à des prélèvements abusifs.

Les exigences légales satisfaites, la conscience apaisée, et l'éthique respectée, il est possible de prélever un rein sur un organisme ayant cessé de vivre. Dès lors, sont à respecter un certain nombre d'impératifs qui font partie du domaine purement médical.

3/ Les impératifs médicaux -

Plusieurs cadavres seront d'emblée écartés comme susceptibles d'être des donneurs éventuels. En effet, l'utilité des tissus qui seront prélevés dépend de leur santé et de leur viabilité.

a/ Leur santé -

Ceci exige de faire une sélection au départ, telle que l'a proposée en 1964, N. P. COUCH. Seront donc considérés inaptes à fournir des reins, les porteurs des maladies suivantes :

-- Les maladies transmissibles :

- Bactériennes qu'elles soient généralisées (septicémies)

ou focalisées (tuberculose ou siphyllis).

- Virales, telle l'hépatite à virus.

- Parasitaires.

-- Les Cancers.

Il apparaît en effet, comme prudent de s'abstenir même si le néoplasme siégeait loin de l'organe considéré, comme le suggèrent les quelques publications faisant état de greffes de tumeur. (MARTIN, RUBINI, & ROSEN - 1965).

-- L' Athérosclérose généralisée.

-- L' Hypertension artérielle,

qu'elle soit d'origine rénale ou essentielle.

-- Les Troubles circulatoires,

tels que les chocs non compensés, quelle qu'en soit l'origine, hémorragique, cardiaque, ou traumatique. L'on sait en effet, la réceptibilité rénale aux déficits tensionnels, même passagers. (BURGHELE - 1966).

b/ La viabilité -

Tel est, en effet, le deuxième critère que l'on doit exiger de la part de l'organe prélevé. Pour préserver celle-ci, un certain nombre de précautions sont à observer. Cette viabilité peut déjà avoir été altérée du vivant même du sujet et ce, sous l'effet des agressions dont a été victime le malade. La résultante de ces agressions est toujours une anoxie plus ou moins prononcée du rein. Apprécier cette atteinte, à posteriori, est difficile. La prévenir, ante-mortem est aléatoire. C'est ainsi que, pour la majorité des auteurs, l'administration

d'amines pressives, dans la phase terminale, constitue encore une contre-indication au prélèvement, en vue de la transplantation. Cette opinion n'est cependant pas admise par tous; et, ALEXANDRE & Coll. (1965) n'hésitent pas à prélever les reins de malades ayant eu des quantités notables de vasopresseurs. Ils précisent, toutefois, qu'à leurs yeux, tous les produits n'ont pas la même toxicité; et leurs préférences vont à la néosynéphrine.

De même, une circulation extracorporéale ne peut être poursuivie sans danger au-delà d'une durée limitée marquée essentiellement par l'apparition d'une hémolyse bientôt incompatible avec une fonction rénale correcte. Lorsqu'on sait, en outre, que ces malades auront fait l'objet de nombreuses manoeuvres de ressuscitation, que de nombreuses drogues auront été injectées -- dont l'adrénaline--, avant que le chirurgien vasculaire ne déclare forfait; on imagine aisément que les organes désirés pour la transplantation, n'ont pas tous les mérites souhaitables.

4/ Les altérations subies post-mortem -

Quoiqu' il en soit, si les critères de santé et de viabilité semblent remplis, le prélèvement de l'organe doit être l'objet de soins particuliers, sous faute de le compromettre définitivement.

a/ Cadavérisation -

Lorsque la mort survient, en effet, tous les métabolismes ne s'arrê-

tent pas aussitôt, et les altérations post-mortem apparaissent rapidement. Il n'existe pas de hiatus biologique entre la vie et la mort et les réaction de la seconde s'enchaînent avec celles de la première. Les différences, minimes au début, sont rapidement de plus en plus marquées. L'aboutissant en est la modification du milieu intérieur avec apparition de métabolites acides et accumulation des produits du catabolisme, qui ne sont plus éliminés. Ces réactionsseront d'autant plus prononcées qu'elles ont déjà débuté dans la phase terminale de la vie; comme ce peut être le cas, notamment, pour l'acide lactique. Enfin, l'influence de la température est fondamentale -si l'on veut bien se souvenir que l'abaissement de la température centrale ne se fait qu'à raison de 1°/heure après la mort. (SIMONIN, 1955).

Le temps, comme nous l'avons déjà noté, joue un rôle capital puisque le rein doit avoir été soustrait à son environnement, moins d'une heure après la mort.

b/ Ischémie -

La tolérance à l'ischémie, en normothermie, peut, en effet, atteindre une heure au maximum, et ce, sans grand dommage, comme l'a appris l'expérience acquise au cours d'homotransplants effectués à partir de donneurs sains. Mais ces conditions sont "idéales" !

La température jouant avec le temps un rôle fondamental, il est logique d'avoir tenté d'abaisser celle du rein de cadavre, avant son prélèvement. Car, outre l'ischémie, l'organe aura encore à subir l'altération post-mortem.

C'est ainsi que certains auteurs tels MARCHIORO (1963), ont proposé une perfusion extracorporéale du cadavre au moyen d'un circuit simplifié branché sur l'artère et la veine fémorale, et utilisant des solutions refroidies. Il aurait été possible de préserver ainsi des reins pendant quelques heures avant de les prélever sur le cadavre.

Un moyen similaire consiste à effectuer une hibernation modérée, associée ou non à la neuroplégie, chez un "mort en survie", dont on a décidé de prélever les Reins. A la suite de LABORIT (1954), BURGHELE (1966) signale qu'on obtient une bonne protection rénale contre le choc, et l'anoxie qui en résulte. MANAX (1966) aurait montré expérimentalement sur des chiens qu'à 28° la tolérance à l'ischémie serait de deux heures environ, après la mort. Enfin, au cours d'accidents de la chirurgie cardiaque sous circulation extracorporéale, il parait logique de poursuivre la circulation jusqu'à ce que l'équipe spécialisée puisse venir effectuer le prélèvement. Cette intervention a été réalisée quelquefois par ALEXANDRE & Coll. (1965), ainsi que par CROSNIER et REVEILLAUD (1965).

En somme, préserver au maximum les potentialités de l' organe transplanté, par une prise rapide du greffon avant son stockage, constitue une condition fondamentale de réussite du futur transplant.

Mais, en vérité, une interrogation persiste : l'état du transplant au moment de son prélèvement et de sa conservation ? Ceci équivaut à poser la question de la valeur des travaux expérimentaux effectués sur l'animal.

B/ - VALEUR DE L'EXPERIMENTATION ANIMALE -

Les circonstances imposées par la clinique ne sont qu'imparfaitement reproduites expérimentalement. Abstraction faite du hiatus inévitable qu'il y a entre l'homme et l'animal; il existe dans le cas qui nous occupe au moins deux différences importantes :

- l'état du donneur,
- la personnalité du receveur.

1/ Le donneur et le receveur -

Il va sans dire que l'intérêt humain de la question est de pratiquer une homotransplantation. Le problème se trouvera donc compliqué de la répercussion immunologique. Toutefois, les crises du transplant sont rarement si précoces qu'elles ne permettent point de se rendre compte de la capacité fonctionnelle, au moins potentielle du greffon. La plupart des études expérimentales de base, sur la conservation, ont été faites sur des autotransplants. C'est également ce que nous avons réalisé. Le but de ce travail était uniquement de rechercher dans quelles mesures un rein conservé hors de l'organisme s'avérerait capable d'une reprise fonctionnelle correcte. Il nous a donc paru superflu d'ajouter à l'inconnue de la conservation celle de l'immunité. Les résultats devaient donc être plus aisés d'interprétation, dépouillés qu'ils étaient de toute incidence de tolérance. Le receveur et le donneur ne faisant qu'un; le problème n'en était pas élucidé pour autant.

2/ L'organe -

En effet, les reins, qui sont à la disposition du clinicien, ne sont pas, à priori, tout à fait normaux. Nous avons vu, dans les lignes précédentes, qu'il s'agit de cadavres dont la mort a été précédée par une période agonique plus ou moins longue, ou une circulation extracorporéale qui ne fut pas exempte d'incidents. L'interrogation, quant à la viabilité des organes ainsi prélevés, persiste quelles que soient les précautions observées.

Au contraire, au laboratoire, l'organe, à priori sain, est prélevé sur un chien vivant, selon une technique rigoureuse, et subit, en somme, un minimum d'agression avant sa mise en conservation. Il serait théoriquement possible de réaliser, chez l'animal, des agonies expérimentales; par exemple, en le soignant, voire, en le sacrifiant, pour ne prélever son rein qu'après des délais variables. De tels procédés auraient pour intérêt l'étude de la tolérance du rein au choc, à l'ischémie ou à la cadavérisation. Mais une méthode semblable, ne peut entrer en ligne de compte dans le schéma expérimental que nous avons esquissé, puisqu'elle implique obligatoirement la mort du donneur en rendant impossible la réalisation de l'autotransplantation que nous avions prévue.

Si, à première vue, il y a donc une incompatibilité entre les exigences de la clinique et les possibilités du laboratoire, c'est que la question demande à être cernée de près. En effet, notre propos ne concerne que l'étude des divers procédés de conservation, dépouillés au maximum des éventualités de toute sorte.

Il s'agit surtout de la mort et des péripéties qui la précèdent ou qui

la suivent. Nos techniques pourront être clairement analysées, isolées de leur contexte certes, mais susceptibles de s'y intégrer à nouveau, une fois mieux connues; comme une pièce rejoint sa place dans unpuzzle, pour compléter un vide dans le dessin d'ensemble.

3/ Précautions -

Quelques précautions doivent être cependant respectées pour que l'expérimentation puisse se transposer sur le plan clinique. Celles-ci sont de deux ordres, et ont trait :

a/ - au choix du donneur,
b/ - au prélèvement de l'organe.

a/ Choix du donneur -

Nous ne répéterons pas ce qui a été énoncé, relativement aux impératifs de santé et de viabilité du rein. Par contre, il apparaît indispensable de recueillir le maximum de renseignements, quant au patrimoine génétique du donneur. S'il s'agit d'un cadavre, seuls les groupes érythrocytaires pourront être pratiqués en faisant une sélection grossière au moins. Si, au contraire, l'on dispose d'un mort en survie, dont on pense qu'il pourra devenir un éventuel donneur, on pourra parfaitement le "typer" de façon très précise et choisir ensuite, en fonction des résultats, le receveur qui lui est le plus apparenté.

b/ Prélèvement -

Le mode de prélèvement de l'organe exige à son tour un certain nom-

bre de précautions. Le but de celles-ci sera de se rapprocher au maximum des conditions, quasi idéales, telles qu'elles sont réalisées lors de la néphrectomie en vue de la conservation chez le chien. Ce prélèvement sur le cadavre devra donc être fait, vite et bien.

-- Vite :

Etant donné la rapidité avec laquelle le parenchyme se dégrade, s'il est laissé sans précautions in situ. En pratique, il faut donc s'abstenir de dépasser 30 à 45 minutes avant de pouvoir mettre le greffon à l'abri.

-- Bien :

Ceci vise la nature du geste d'exérèse qui doit obéir à tous les impératifs d'asepsie; de rigueur et de qualité que l'on est en droit d'exiger d'une intervention chirurgicale bien réglée.

Il apparaît, somme toute, que dans le parallèle que l'on fait entre les conditions expérimentales et cliniques, celles-ci partent avec un léger handicap sur celles-là. Mais, en tenant compte des différences que nous avons analysées la valeur de l'expérimentation ne peut être mise en doute. Avant toutefois, d'appliquer sur le plan humain les techniques éprouvées au laboratoire, une critique serrée des résultats obtenus sera nécessaire. Pour les accepter comme tels ; les succès seront contrôlés au préalable, à plusieurs reprises, et avec un recul suffisant. Ces contrôles s'effectueront, tant sur le plan fonctionnel, que morphologique.

- II - ISOLEMENT DU GREFFON -

Après avoir discuté de la qualité des organes, prélevés en vue de la conservation, et de la valeur d'une expérimentation animale; il nous faut examiner comment le rein supporte sa séparation d'avec l'hôte sur le plan vasculaire lymphatique et nerveux. Ce sera, bien entendu, le problème vasculaire qui se situera au premier plan des préoccupations.

A/ - EXCLUSION CIRCULATOIRE ET REPERCUSSIONS -

1/ Ischémie -

Elle demeure fondamentale, et, en fait, cette étude est entreprise pour tenter de voir dans quelles mesures on peut la prévenir. Nous avons déjà eu l'occasion d'aborder cette question, et nous la reprendrons au cours des chapitres suivants.

2/ Collapsus vasculaire -

Le collapsus vasculaire du rein est lié à la déplétion sanguine, qui suit obligatoirement le clampage artériel, l'arbre vasculaire se vidant par la veine. DEFALCO (1964) a insisté sur la nécessité de maintenir une pression statique intravasculaire, garant d'une préservation corticale meilleure. Selon cet

auteur, cette perturbation de la pression vasculaire intra-parenchymateuse serait responsable d'un certain nombre d'anuries immédiates du transplant, et évitables par la pose d'un clamp veineux destiné à prévenir la décompression.

3/ Le sludge -

Lors du clampage vasculaire, les vaisseaux retiennent une certaine quantité de sang, dont le rôle a été diversement apprécié par les auteurs. Pour DEMPSTER (1964), le lavage n'est pas souhaitable, et de toute façon, insuffisant pour chasser tous les éléments figurés, contenus dans le réseau capillaire. Toutefois, actuellement, il est devenu habituel d'effectuer un 'flush' rapide de solution héparinée froide, à travers l'organe, quelle que doive être la manoeuvre dont le rein sera l'objet par la suite. Cette précaution a, du moins, le mérite d'abaisser la température du parenchyme, plus rapidement que ne le fait aucun procédé de refroidissement de surface.

B/ - EXCLUSIONS NERVEUSES ET LYMPHATIQUES -

Le rôle exact des connexions nerveuses du rein est discuté; et s'il est certain qu'un rein in situ réagit aux stimuli neurogènes, il semble que sa libération d'avec ses attaches nerveuses ne modifie guère ses fonctions. C'est en effet, ce que semble suggérer le résultats des autotransplantations, ainsi que des perfusions. Il n'apparaît pas, non plus, que le rein privé de ses lymphatiques s'en trouve grandement modifié.

- CONCLUSION -

Comme l'on pouvait s'y attendre, c'est donc le pédicule vasculaire qui doit requérir le maximum de soins, lors des transplantations. C'est lui qui a conditionné la technique de réimplantation, qui fera l'objet d'un prochain chapitre. Auparavant, il nous faut nous demander quels sont les besoins d'un rein isolé, et, par quels moyens, nous pouvons les satisfaire ou les réduire.

=

= =

=

DEUXIEME CHAPITRE

METABOLISME ET SURVIE

= = = = = = = = =

= = = = =

=

- CHAPITRE - II -

" METABOLISME ET SURVIE "

- INTRODUCTION -

Maintenir un organe en survie, en dehors du "milieu intérieur", est une entreprise, dont la réussite est soumise à un double impératif.

Tout d'abord, celui de connaître le métabolisme normal de l'organe, in situ ;

En second lieu, celui de pouvoir contrôler ce métabolisme. Ceci peut se faire de deux façons :

- soit, en adaptant la demande aux besoins,
- soit, au contraire, en réduisant les besoins.

Dans ce chapitre, nous verrons donc les exigences métaboliques et les moyens théoriques utilisés pour les contrôler. Nous serons, enfin, amenés à discuter les critères exigibles, pour juger de la valeur des différentes méthodes.

- I - LES BESOINS -

1/ Le débit sanguin -

Dans toutes les espèces animales, le débit sanguin rénal est énorme.

Il s'établit aux environs de 3 à 4 cc par minute et par gramme de parenchyme chez le chien. Ces chiffres ont été obtenus au Laboratoire LERICHE-Poincaré au moyen d'un débimètre électromagnétique, par J. L. FONTAINE, G. MACK, J. L. WUYTS & E. FOUCHER (1965). Ces données sont en accord avec les valeurs obtenues, par d'autres auteurs, par des méthodes indirectes. Tout le flux qui traverse le rein n'est cependant pas destiné à ses uniques besoins métaboliques, comme en témoigne la relative saturation en oxygène, dans le sang prélevé au niveau de la veine rénale. Claude BERNARD avait déjà montré que le taux d'extraction de l'oxygène, au niveau du rein, était moindre que dans les autres organes.

2/ Les besoins en oxygène -(02) -

Les besoins en oxygène du rein in vivo, chez le chien, sont d'environ 0,08 cc / minute / gramme, comme en témoignent les études faites par MARINESCO, PAUSESCO, & MARCOULESCO (1964), en particulier. Cet organe, qui représente 1/240° du poids du corps, absorbe 1/12° du métabolisme de l'organisme. Cette intense dépense énergétique sert en grande partie pour la réab - sorbtion de l'eau et du Na, la transamination, l'oxydation des acides aminés. En fait, cette consommation si importante d'oxygène est loin de représenter toutes les potentialités que pourraient procurer les 25 % du sang total qui traversent l'organe. Selon l'expression de SHANNON, il existe une " action philantropique du rein" qui peut réduire son débit de façon notable, temporairement certes, au profit du reste de l'économie. Cependant, la différence artério - veineuse de 3 vol. % (par rapport à 6 vol. % dans les autres organes), et donc le taux d' ex-

traction de l'oxygène au niveau du rein ne se modifient guère avec la diminution du débit sanguin. Le rein fait donc les frais de cette réduction d'apport, mais en amenuisant le travail fourni.

3/ Variations du pH. -

Mis à part les besoins énergétiques énormes, mais susceptibles de réduction, il est un paramètre, avec lequel, par contre, le rein isolé ne transige pas: il s'agit du pH. En effet, chef d'orchestre in vivo de la régulation acide-base de l'organisme; permettant d'épurer l'économie des produits du catabolisme une fois isolé, au contraire, le rein présente une grande sensibilité aux variations de pH. Celui-ci ne peut varier que dans des limites extrêmement étroites; très voisines de la norme physiologique, sous peine de compromettre définitivement la vie de la préparation. Tous les auteurs qui ont étudié les besoins du rein in vitro --au moyen de perfusions, en particulier-- ont noté cette fragilité du tissu rénal, lors des modifications de l'équilibre acido-basique. (COUCH ; MONSAIGEON; SEMB ; KROCH ; NIZET.)

4/ Equilibre électrolytique -

Corollaire naturel du pH, la composition du milieu extérieur baignant l'organe et sa concentration en électrolytes apparaît comme fondamentale. Les constantes physico-chimiques doivent être les plus proches possibles de celles existant in vivo, et il semble bien que les solutions purement salines ne peuvent pas se substituer aux qualités du sang. C'est ce qu'avaient déjà pressenti les

premiers expérimentateurs, dès 1908. (FLEIG ne note-t-il pas la supériorité des bains contenant un liquide amniotique et des protéînes). Ces conceptions devaient être reprises avec succès, par HUMPHRIES et son Equipe, lors des perfusions sur lesquelles nous auront l'occasion de revenir. Enfin, au cours des conservations réalisées, même dans les meilleures conditions, il se produit une accumulation de produits de dégradation; ou, au moins, de métabolites acides qui contribuent à modifier de façon défavorable les constantes physiques de la solution. De tous ce métabolites, l'acide lactique est quantitativement le plus important. Son augmentation est, en outre, le témoignage des bouleversements métaboliques que subit le rein in vitro; obligé qu'il est de fonctionner en anaérobiose.

5/ Rôle du sang -

Enfin, on ne peut quitter ce chapitre des besoins du rein, sans évoquer le rôle du sang. Malgré les progrès des solutions artificielles contenant en particulier des macromolécules (Dextran, Rhéomacrodex, ...) et tendant à réaliser un équilibre oncotique valable, il semble prouvé que le sang joue un rôle fondamental au maintien d'une survie correcte. Ce rôle exact du sang est encore mal élucidé, mais connu de longue date. CONHEIM, en 1899, préconise déjà l'emploi de sang dilué au tiers. Selon PAPPENHEIMER et KINTER (1955) les variations de densité des érythrocytes, dans les différents territoires vasculaires rénaux, ont une action très importante, dans la régulation de l'hémodynamique, au sein du parenchyme. Il existerait un courant érythrocytaire axial et un contrôle actif de l'hématocrite. Bien que cette hypothèse n'ait pas été vé-

rifiée, elle est séduisante et susceptible d'expliquer, dans une certaine mesure les échecs relatifs de perfusions avec du sang dilué. Cette explication peut également rendre compte des troubles circulatoires observés lors de la réimplantation et sur lesquels nous aurons l'occasion de revenir. Ce point essentiel qu'est le flux sanguin intra-rénal avait été étudié par TRUETA (1948). Depuis, ses travaux ont été confirmés par la mise en évidence de shunt cortico-médullaire; notamment par les travaux de REUBI (1964), et les nombreuses injections de pièces qui ont été faites (BURGHELE & Coll. 1966). Ces études montrent que la répartition cortico-médullaire du sang est influencée par la viscosité sanguine comme le pensait PAPPENHEIMER. L'importance de ces modifications, et cette sorte d'indépendance qui existe entre le territoire cortical et médullaire, éclaire la pathogénie des troubles observés dans les reins en état de choc. Cette notion se trouve de façon nette sur les coupes de reins perfusés qui objectivent déjà macroscopiquement les différences de régime circulatoire entre la périphérie du rein et son centre.

Ces quelques données relatives aux besoins métaboliques, physiologiques et hémodynamiques du rein ne représentent sans doute qu'une partie des exigences auxquelles il faut se plier, si l'on veut voir survivre cet organe in vitro.

- II - LES MOYENS THEORIQUES UTILISABLES -

Les moyens, qui sont à notre disposition pour satisfaire les besoins

de l'organe exclu de son milieu seront très variables selon que l'on se propose de les couvrir dans leur totalité ou, au contraire, de les contrôler, en particulier, en les diminuant.

Nous serons donc amenés à étudier deux groupes de méthodes, opposées dans leur principe, mais dont le but est le même : conserver un organe propre à fonctionner une fois rendu à son milieu normal.

Ainsi nous verrons les méthodes à visée physiologique qui tendent à imiter la nature et à combler les besoins, et d'autre part, celles dont l'intérêt sera de ne satisfaire ces besoins qu'en partie; mais de façon sélective.

A/ - COUVERTURE DES BESOINS - (Méthodes physiologiques) -

Mettre le rein dans les conditions les plus proches de celles qu'il rencontre in vivo; tel sera l'objectif de ces méthodes.

Nous avons vu plus haut quelles sont les exigences connues. Il en est d'hypothétiques; il en est d'inconnues, du moins dans l'état actuel de notre savoir. La perfusion sera à la base de telles préparations. Il ne pourra s'agir par définition que de perfusions de sang total, homologue à une température de 37°. Le flux devra être systolique, le débit normal (donc élevé) et la pression maintenue aussi voisine que possible de la norme. Tous les schémas expérimentaux proposés se rapprochent peu ou prou de cet idéal, sans toutefois y parvenir. Les difficultés apparaissent bientôt lorsque l'on veut obtenir un flot correct tout en maintenant une tension acceptable. Tous les auteurs, en effet, sont unanimes

à noter une augmentation rapide de la pression de perfusion, qui atteint bientôt des chiffres très élevés pouvant dépasser 300mm Hg - NIZET; DEBACKER, SOQUET & Coll.; GEISERT, MACK, WUYTS, & FONTAINE; BARKIN & Coll.(1963). La seule différence concerne le temps de perfusion normale qui, pour certains groupes, ne dépasse pas 1 à 2 heures; alors que d'autres en obtiennent de satisfaisantes durant 6, et même 8 heures. (DEBACKER, SOCQUET & Coll. 1967) Selon les uns (NIZET, 1957), les hématies renfermeraient un système vasoconstricteur éliminé par le rein, pourvu que la perfusion débute assez vite. Selon d'autres, divers artifices pharmacologiques permettent de réaliser des abaissements tensionnels, mais ils sont passagers. (BARKIN & Coll.; GEISERT & Coll; SOCQUET & Coll.) Quoiqu'il en soit, les préparations les meilleures n'ont pas dépassé 10 heures de fonctionnement; délai qu'il semble difficile de prolonger pour l'instant. En effet, l'élévation de la pression représente le premier écueil, le second étant l'hémolyse. Les constituants physico - chimiques, (pH, pCO_2, pO_2, électrolytes) peuvent être corrigés, au fur et à mesure des modifications qui surviennent en cours d'expérimentation. Enfin, si parfaites soient-elles, ces préparations n'atteignent, cependant, que d'assez loin la perfection physiologique, puisque, dans la plupart des cas, les urines ne sont qu'un ultrafiltrat du plasma, et que le rein perfusé perd sa propriété de les acidifier et d'extraire le Na.

Tous ces aléas, joints au fait qu'un tel schéma ne permet, somme toute, pas de survie très prolongée, ont amené les auteurs à se tourner vers d'autres techniques. Ne pouvant satisfaire la demande, il apparaissait logique de tenter de la diminuer, réduisant ainsi, du même coup, les difficultés d'apport.

B/ - REDUCTION DES BESOINS - (Froid)

C'est donc dans cette optique que s'est peu à peu orientée la recherche d'un moyen de conservation valable. Le métabolisme le mieux connu est celui de l'oxygène, or, l'on sait depuis bien longtemps que les besoins en O_2 diminuent avec l'abaissement de la température; pour n'être plus que de 5 % à 5°, (MANAX). Dans toutes les méthodes que nous allons étudier, à présent, le froid est le procédé de base auquel sont venus s'ajouter divers artifices destinés à perfectionner les résultats de la seule réfrigération.

Toutefois, avant de décrire les combinaisons possibles, voyons comment, le seul abaissement de température peut prolonger la vie.

1/ Grand froid -

Définition : Le grand froid concerne tous les artifices se proposant d'amener la température à un degré très inférieur à celui de la congélation de l'eau.

Les banques d'organes, rève de tous les centres de transplantation, ne seront probablement réalisables que grâce au grand froid. Diverses méthodes sont à distinguer, selon que l'on laisse ou non se former des cristaux de glace.

a/ Surgélation -

Sous ce terme, il faut entendre les procédés abaissant la température très au-dessous de 0°. Des valeurs de l'ordre de - 180° sont facilement at-

teintes. Toutefois, on se heurte à deux écueils majeurs :

-- la grande vitesse à laquelle doit être réalisé l'abaissement de la température,

-- le réchauffement rapide et homogène est souhaitable, selon la plupart des auteurs.

Ces impératifs temporels sont imposés par la nécessité d'éviter la formation de micro-cristaux de glace à l'intérieur des tissus. Ces micro-cristaux traumatisants pour les cellules, présentent surtout un inconvénient au moment du réchauffement. C'est à cet instant que les cristaux extracellulaires de glace pure créent une déshydratation intracellulaire avec forte hyperosmolarité. Les dommages sont irréversibles et détruisent de façon définitive l'appareil enzymatique et les structures des cellules. Diverses expériences de refroidissement ont été réalisées cependant, grâce à l'azote liquide, par SCHIMMEL et Coll. (1964). Toutefois, si les constatations morphologiques, macroscopiques et microscopiques, semblent encourageantes, les fonctions sont irrémédiablement altérées comme le montrent les tentatives de réimplantation.

b/ Supercooling -

Ce problème des cristaux de glace intratissulaires a amené les expérimentateurs à tenter de prévenir la solidification de l'eau. Paul BERT (1880), le premier avait noté la possibilité d'atteindre des températures inférieures à 0°, grâce à l'adjonction de glycérol aux solutions. Cette sorte d'"antigel" permet, certes, d'abaisser la température de façon notable, sans phénomène de cristallisation. Toutefois, le grand froid, sous la protection de divers corps chimiques, n'est pas sans inconvénient, comme le montrent les expériences

récentes faites avec le Diméthylsulfoxyde (D. M. S. O.), dont la toxicité pour le rein a été prouvée par HALASZ (1967).

En somme, supercooling, congélation, sont les seuls procédés théoriquement capables de suspendre la vie de manière totale, tout en conservant intactes les structures morphologiques. Malheureusement, les techniques qui représentent actuellement le seul espoir d'obtenir des conservations à long terme sont inutilisables pour des organes volumineux.

2/ Hypothermie simple -

Revenant à des objectifs plus modestes, des températures de l'ordre de 0° à 4°ont été expérimentées. Un tel refroidissement abaisse fortement le métabolisme, sans toutefois le supprimer complétement. Selon le mode d'utilisation, trois techniques ont été employées :

-- La réfrigération in situ;

-- La réfrigération de surface, par application de l'agent physique sur le rein;

-- La réfrigération totale, par le truchement de perfusats, dont le but est de servir de véhicule au froid. Ces perfusions réfrigérantes peuvent aller de quelques minutes à plusieurs heures.

a/ La réfrigération in situ -

En 1959, SCHLOERB, WALDORF, & WELSCH, ont réalisé les premiers essais du froid comme méthode de protection pour le rein. Pour ce faire ils entouraient le rein in situ, disséqué et dont l'artère était préalablement dam-

pée, d'une enceinte réfrigérante. Ils ont pu, ainsi, obtenir des récupérations fonctionnelles allant jusqu'à 8 heures.

b/ Procédés de surface -

CALNE & Coll. (1963) ont appliqué, les premiers, le procédé de surface aux reins de c hien. Une telle protection ne peut prétendre dépasser 6 heures. L'on obtient, grâce à cette méthode, un bon refroidissement du cortex rénal, mais la conductibilité thermique du rein est mauvaise, et il faut plusieurs minutes pour que tout le parenchyme puisse bénéficier de cette protection.

c/ Perfusion -

C'est pour palier à cette insuffisance que la plupart des auteurs ont cherché à faire pénétrer rapidement le froid au sein du tissu. Les perfusions sont, le plus généralement, employées dans ce but. La composition du liquide utilisé n'a d'autre prétention que d'être un véhicule thermique. Toutes sortes de solutions ont été expérimentées. Leur dénominateur commum est d'être équilibrées, tant au point de vue osmolaire que ionique, leur pH est voisin de 7,30 , sous couvert ou non de tampon (Tham). Elles peuvent être de :

- brève ; ou longue durée.

-- Les perfusions de brève durée n'ont pour action que de refroidir vite l'organe, au moyen de la solution réfrigérée qui est rapidement infusée à travers l'artère rénale. 500cc à 1 litre traversent ainsi le parenchyme en quelques minutes, abaissant promptement, et de façon homogène la tem-

pérature. Le rein est ensuite maintenu dans une enceinte stérile; baignant dans le liquide de perfusion.

-- Quant aux perfusions de longue durée, elles s'apparentent aux précédentes. Cependant, le liquide continue à s'écouler à travers le rein tout le temps que dure la conservation. Mais cette perfusion n'est installée qu'après un "flush" initial, destiné à diminuer sans retard la température de tout l'organe. Le débit est ensuite très faible, ne dépassant pas 1 litre / 24 heures. (DORMONT, CUKIER & Coll. -1964).

Quoiqu'il en soit, au terme de ce chapitre consacré au froid seul, il apparaît que, dans les meilleures séries, on peut espérer obtenir une protection efficace, à condition de ne pas dépasser 10 à 12 heures de conservation. Au-delà de ces périodes, les résultats se dégradent rapidement. La méthode a donc seslimites, et après cette première étape, qui consistait à réduire l'appétit, on a tenté de sélectionner les apports. Ceci devrait permettre, théoriquement de contrôler les métabolismes que l'on ne peut supprimer totalement, grâce au froid seul.

C/ - COUVERTURE DE BESOINS REDUITS - (Froid en association)

Toutefois, l'hypothermie s'étant révélée, somme toute, comme un moyen simple et efficace à court terme, le froid sera facilement utilisé combiné à d'autres méthodes. Il est, en effet, aisé de réaliser des perfusions de solutions diverses ou une oxygénation hyperbarique; voire l'association de ces procédés, sous couvert d'une réfrigération. Il est logique de penser pouvoir pro -

longer ainsi la sécurité au-delà des 10 à 12 heures fatidiques.

2/ Perfusions réfrigérées à débit moyen -

a/ Perfusions exsangues -

HUMPHRIES, RUSSEL, OSTAFIN, & GOODRICH, en 1963, sur une série de 19 chiens, n'ont pas obtenu de succès après perfusion du rein durant 24 heures, par des solutions salines, oxygénées, refroidies à 4°.

Par contre, ces mêmes auteurs ont enregistré des résultats remarquables allant jusqu'à 48 heures, et même 5 jours, en utilisant une perfusion à débit moyen (1, 3 à 0, 65 cc / minute / gramme de rein). Le perfusat comprenait du sérum homologue préparé 24 heures auparavant. La tension de perfusion se maintenait entre 40 et 80mm Hg, sans jamais dépasser 100mm Hg, et la température ambiante était maintenue à 12°. Une réimplantation après conservation du rein durant 5 jours, suivie d'une fonction rénale acceptable apparait comme un fait isolé. C'est, cependant, à notre connaissance, le meilleur résultat publié à ce jour.

b/ Perfusions de sang dilué -

Paradoxalement en effet, les succès de HUMPHRIES & Coll. semblent supérieurs avec du plasma ou du sérum dilué qu'avec du sang dilué. Cette équipe n'a pas pu conserver des reins au-delà de 3 jours avec une perfusion de sang dilué. C'est déjà un résultat remarquable, mais HUMPHRIES note qu'il

n'est pas supérieur à celui réalisé avec du sérum. Selon cet auteur l'explication se résume dans le fait que l'écoulement du flot sanguin est moins régulier que celui de solutions ne contenant pas d'érythrocytes (1967). Ceci n'a pas empêché un regain d'intérêt en faveur des perfusions, qui avaient donné lieu à bien des déceptions, lors des premières tentatives (LAPCHINSKI - 1960).

La raison en est, sans doute comme le suggère DORMONT (1967), une meilleure connaissance de la physiologie du rein perfusé; une qualité supérieure du matériel, pompes et surtout oxygénateurs à membrane, peu traumatisants.

2/ Oxygène hyperbare (OHB) -

Parallèlement au développement des méthodes de perfusion, sont apparues les techniques associant ou non le froid à l'oxygène sous pression. Cette méthode a trouvé en MANAX, LILLEHEI, et leur équipe, ses plus ardents défenseurs.

a/ OHB seule -

Dès 1964, BLOCH, EYAL, MANAX, LONGERBEAM, LYONS, & LILLEHEI, faisaient état de conservations réussies après 24 heures, grâce à l'association de l'OHB et de l'hypothermie. Bientôt, la même équipe présentait des résultats positifs avec un stockage atteignant 48heures. A en croire ces auteurs, pour augmenter le temps de conservation, il suffisait de faire passer la pression de 3 à 8, voire 11 atmosphères(ATA). Cependant, on est saisi par un certain ma-

laise à la lecture des résultats, d'ailleurs difficiles à interpréter, que fournit le groupe de LILLEHEI. En effet, ce n'est pas sans inquiétude que l'on lit, en 1965, que des pressions supérieures à 7 ATA procurent une bonne protection, durant 48 heures à 2°, dans un grand nombre de cas; et, en 1966, sous la même plume, on s'aperçoit, qu'à 48 heures et à 2°, les échecs sont constants quelles que soient les méthodes utilisées ! Le trouble va croissant lorsque LYONS, en 1966, annonce avoir obtenu des conservations avec de l'azote ou de l'hélium hyperbare, aussi bien qu'avec l'oxygène. Cela supposerait que la pression interviendrait comme facteur mécanique seul, tout autre gaz pouvant se substituer à l'oxygène, qui ne paraît donc pas indispensable. Voilà une constatation pour le moins paradoxale, mais qui rejoint les critiques que MATTLOFF, MOBLEY et SCHWARTZ adressent à la méthode de l'OHB (1966). Ces auteurs, en effet, montrent qu'après 15 minutes de clampage du pédicule rénal, la pO_2, au niveau du cortex, tombe à zéro; quelle que soit la pression d'oxygène. LAGADA & Coll. en 1966, viennent cependant apporter une note rassurante dans cette foison de résultats discordants. Cet auteur prouve que la conservation à 24 heures semble nettement améliorée, suivant que le rein est soumis à 2 ou 4 ATA. Les critères de réussite sont particulièrement rigoureux, puisque les résultats ne concernent que des animaux ayant survécu un an après la conservation, suivie de néphrectomie contro-latérale.

b/ Perfusions sous OHB -

Malgré les difficultés techniques que représente une perfusion en hyperbarisme, ACKERMANN & BARNARD ont, en 1966, appliqué cette méthode,

associée au froid à 2° et 5°. Les pressions étaient de 3 ATA, et le liquide de perfusat composé de sang dilué de moitié. La tension de perfusion était inférieure à 60mm Hg, et pour ne pas dépasser ces valeurs; le débit n'a pas excédé 150cc/heure. Il s'agit donc d'un flux extrêmement faible, mais malgré cela, les résultats sont excellents, puisque tous les chiens (12/12) ont survécu avec une néphrectomie controlatérale d'emblée. Les critères sont donc particulièrement sévères pour juger de l'efficacité de la méthode, qui paraît prometteuse. Toutefois, le mécanisme exact de l'action protectrice de l'OHB est loin d'être élucidé. Il est probable, selon ces données, que la présence de sang soit indispensable pour que l'oxygène -qui est fourni en excès- soit utilisable à des fins métaboliques.

L'OHB qui semblait promise à un bel avenir en matière de conservation d'organes n'a, somme toute, pas répondu à tous les espoirs que l'on fondait sur elle. Il ne faut voir là, en définitive, que la mesure de notre ignorance dans le domaine du mécanisme intime du métabolisme du rein. Il ne s'agit pas seulement de palier de façon quantitative à l'anoxie, mais également qualitativement. C'est ce que suggèrent les intéressants résultats obtenus par perfusion de solutions sanguines sous OHB.

- III - LES CRITERES DE SURVIE -

Pour apprécier la valeur des méthodes de conservation dont nous venons d'esquisser l'essentiel, il existe trois groupes de critères qui sont d'ordre

- morphologique;

- biologiques,

- fonctionnels.

Seuls ces derniers sont véritablement indiscutables. Cependant, il ne faut pas sous-estimer les deux précédents, qui permettent -dans une certaine mesure- de préjuger de l'avenir du rein conservé.

A/ - CRITERES MORPHOLOGIQUES -

Peu de choses sont à dire sur l'aspect des reins conservés.

1/ Macroscopie -

La couleur, la consistance, le poids de l'organe, constituent évidemment autant de signes qui, s'ils sont modifiés, ne sont guère encourageants. Mais, la simple conservation à la glacière, sans précautions particulières, modifie peu l'allure du rein. On constate, après quelques heures, un certain degré d'oedème et un gain de poids, qui ne sont pas forcément de fâcheux pronostic.

2/ Microscopie -

Le plus généralement, les lésions histologiques que l'on peut constater sur des pièces conservées et examinées avant la réimplantation, sont minimes quantitativement et qualitativement. (Figure n°1). Il n'existe qu'un léger oedème interstitiel et une discrète picnose de quelques noyaux de floculus. Ces constatations seront fonction du mode de conservation utilisé. A cet égard, les

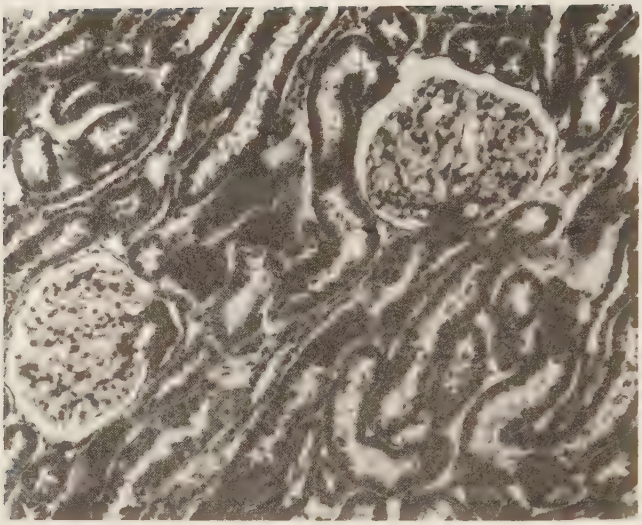


FIG. n° 1

Rein conservé 24 heures en oxygène hyperbare à 8 kg, sous 4°, et non réimplanté. Les structures sont parfaitement conservées, il n'existe qu'un discret oedème interstitiel.

FIG. n°2

Rein perfusé avec du sang, et non réimplanté.
Très importante congestion interstitielle et glomérulaire.

- - - - -

reins préservés par le froid seul, par les perfusions lentes sous hypothermie ou par l'OHB, paraissent les mieux protégés quant aux structures. A l'inverse, les reins perfusés (figure n°2) en normothermie avec du sang complet sont les plus altérés et ceci, d'autant plus que la perfusion fut longue. Il existe dans ce cas une congestion capillaire marquée et un oedème interstitiel net. Mais ces images morphologiques ne permettent guère de prévoir ce qu'aurait été la fonction, si l'organe avait été réimplanté. On peut dire, en sommes, que les structures tissulaires sont respectées au cours des divers procédés utilisés.

B/ - CRITERES BIOLOGIQUES -

Grâce à la biologie, il est possible de faire un pas de plus, sans toutefois, pouvoir prédire à coup sûr, quelle sera la qualité de la fonction rénale. Différents dosages ont été effectués pour tenter de percer le secret du métabolisme de l'organe conservé. En analysant les constituants en fin de conservation on a cru pouvoir préjuger de la valeur du parenchyme protégé. Ainsi seront étudiées les variations du pH, de la teneur en électrolytes, de l'osmolarité, de la pO_2, de la pCO_2, de la pression osmotique, ...etc, compte-tenu des valeurs de départ mesurées dans la solution de perfusion ou le bain entourant l'organe. Les modifications enregistrées permettent, non seulement, de constater la présence d'un certain degré d'activité métabolique, mais encore de mettre en évidence la présence de métabolites incompatibles avec une fonction ultérieure; voire avec le simple maintien d'un "milieu" viable. Ainsi, les variations excessives du pH, vers l'acidité, ou en sens contraire, seront bien entendu interprétées défavora-

blement. Il en va de même de la présence, en fin d'expérience, de quantités notables d'acide lactique. De nombreux auteurs ont ainsi pratiqué des analyses physico-chimiques, au terme de périodes variables de conservation, selon des procédés divers.

En 1963, BARKIN & Coll. étudient les mouvements de Na, K., et Cl., ainsi que la consommation d'O_2, du rein perfusé par du sang. PAUSESCO, MARINESCO, et à leur suite de nombreux autres auteurs Roumains, s'intéressent au devenir de l'équipement enzymatique du rein conservé au froid (1964 - 1965 - et 1966). MONSAINGEON montre les relations entre les modifications du potentiel redox et la durée de l'ischémie réalisée par clampage artériel (1966). HAXHE & RASSAT (1967) font une louable tentative pour réhabiliter l'OHB à la suite des critiques que MATLOFF & Coll. (1966) avaient adressé à la méthode.

Ils établissent ainsi que l'hyperbarisme réduit la fuite du potassium, et la production d'acide lactique; et, chiffrent les gains que pourrait fournir la méthode à 35% par rapport aux procédés classiques. Enfin, récemment (1967), N. P. COUCH & Coll. définissent la relation entre les variations de pH et la diminution de la température.

Quels que soient les mérites de tels dosages, on ne peut, sur leurs seuls critères, juger de la viabilité d'un rein soumis à un quelconque moyen de conservation. Cependant, l'étude des données biologiques parait une étape indispensable avant de pratiquer la réimplantation: qui, seule, constituera le test définitif.

C/ - CRITERES FONCTIONNELS -

En dernière analyse, la fonction d'épuration rénale doit être préservée par les différentes méthodes de survie. C'est donc la capacité du rein conservé de maintenir seul un organisme dans son état d'équilibre métabolique normal, qui permettra de juger de la valeur de la technique utilisée, pendant le séjour hors du milieu intérieur.

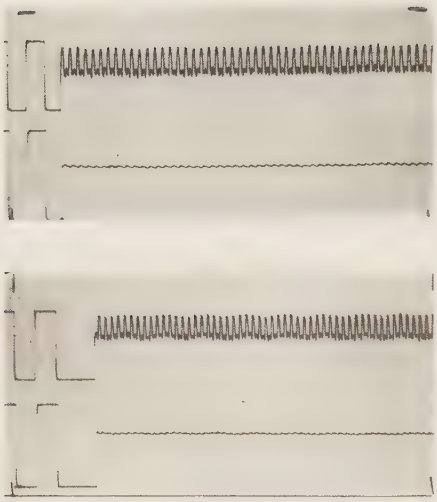
1/ Critères immédiats -

Dès la levée des clamps, une fois terminées les anastomoses vasculaires, l'évolution du transplant à nouveau branché sur son hôte fournit rapidement de précieux renseignements quant à son devenir. Deux ordres de faits méritent de retenir l'attention.

a/ Morphologie -

L'aspect que prend le rein à nouveau soumis à un régime circulatoire physiologique est, en effet, très évocateur. Dès les premières minutes, il peut redevenir normal du point de vue coloration. L'artère bat correctement, les vaisseaux corticaux se remplissent, les ramifications vasculaires péri-urétérales sont injectées et la consistance de l'organe est ferme, sans tension excessive. Le retour veineux s'effectue parfaitement. Dans quelques cas, le débit sanguin rénal a été mesuré au moyen d'un débimètre électromagnétique. Les chiffres enregistrés confirment un bon passage du flux sanguin à travers le rein. (Fig. n°3) Cette impression favorable ne doit pas trop faire préjuger des capacités futures.

- Fig. n°3 -



AVANT NEPHRECTOMIE

Débit instantané.

Débit moyen = 110cc environ.

APRES REIMPLANTATION

Débit instantané.

Débit moyen = 135cc environ.

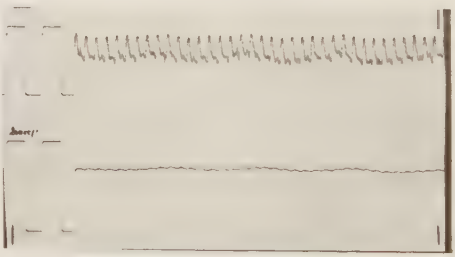
(Le "top" = 200 cc.)

- Fig. n°4 -

AVANT NEPHRECTOMIE

Débit instantané.

Débit moyen = 120cc environ.

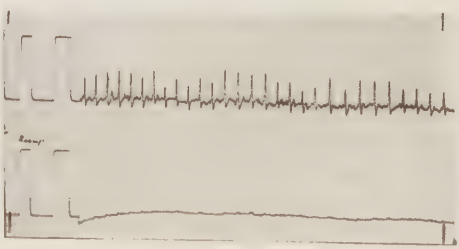


APRES REIMPLANTATION

Débit instantané.
(Noter les oscillations sur place : l'artère bat mais ne débite pas)

Débit moyen = 20cc à peine.

(Le "top" = 200 cc.)



Un certain nombre de reins, au contraire, deviennent tendus et vite cyanosés. L'artère est, certes, battante, mais le retour veineux est minime, la veine rénale ne s'emplit guère, et tout se passe comme s'il existait un obstacle au niveau des capillaires. La réalité de ces faits se trouve objectivée une fois encore par la débimétrie, dont le tracé est fortement altéré. (Fig. n°4). Bien que d'un pronostic fâcheux, de telles constatations ne doivent, cependant, inciter à trop de pessimisme car il n'est pas exceptionnel de voir le spasme se lever après 15 à 20 minutes. L'organe se recolore peu à peu, par plages, la tension du parenchyme diminue et le courant veineux se rétablit.

b/ Fonction -

Parallèlement à ces observations morphologiques, on assiste à des transformations fonctionnelles qui, bien que moins manifestes, n'en sont pas moins intéressantes. Il s'installe bientôt un péristaltisme urétéral et dans les ces les plus heureux, quelques gouttes d'urine suintent à l'extrémité du canal. Cette reprise d'une diurèse précoce est, certes, un réconfort pour l'opérateur. Mais, quoiqu'elle soit un signe favorable, elle ne signifie pas, ipso-facto, que tout est gagné.

2/ Critères à long terme -

Il reste, en effet, à affronter l'épreuve du temps; une fois la convalescence achevée, on fait la néphrectomie du rein adelphe (a moins qu'elle n'ait été faite d'emblée). Dès lors l'animal doit survivre avec son seul rein conser-

vé. Ceci ne sera possible à longue échéance que grâce à un parenchyme intact et des fonctions parfaites. Celles-ci seront donc testées par les clearances glomérulaires et tubulaires. Avec le maintien des constantes sanguines dansla norme, elles permettront de juger de la valeur définitive de la méthode.

Seule, la survie à long terme, dans des conditions d'équilibre biologique atteste, en définitive, l'excellence du procédé. Il se peut que, dans certains cas, les résultats se dégradent avec le temps; ou que les fonctions ne reviennent jamais à la normale. De tels cas ne seront pas portés au crédit de la technique utilisée et ne doivent, au mieux, être considérées que comme des demi-succès.

Nous avons dit plus haut que la plus grande circonspection est de rigueur, avant de pouvoir accepter comme valables les expériences animales.

- CONCLUSION -

Au terme de ce chapitre qui nous a permis de rappeler les conditions et les possibilités de préservation d'un rein in vitro, il apparaît que le seul test indiscutable est la survie prolongée de l'animal après réimplantation de l'organe conservé. Un tel objectif ne pourra, toutefois, être atteint que grâce à une technique chirurgicale parfaite.

TROISIEME CHAPITRE

= = = = = = = = =

= = = = =

=

TECHNIQUE OPERATOIRE

DE L'AUTOTRANSPLANTATION RENALE

CHEZ LE CHIEN

= = = = = = =

= = =

=

CHAPITRE - III -

TECHNIQUE OPERATOIRE
DE L'AUTOTRANSPLANTATION RENALE CHEZ LE CHIEN

- INTRODUCTION -

En pratique, il s'agit de rétablir, au mieux, les connexions entre le rein et son hôte. Ceci implique un certain nombre de manoeuvres, dont l'essentiel consiste en des anastomoses vasculaires et excréto-urinaires. Ces manoeuvres exigent un grand soin puisque c'est d'elles que dépendent les structures nobles de l'organe. Enfin, la qualité du geste permettra de juger au mieux des résultats obtenus et de départager, en cas d'échec éventuel, la part qui revient à une mauvaise conservation ou à une technique opératoire défectueuse. Le but est donc d'arriver à mettre au point une technique aussi voisine que possible de la perfection chirurgicale, afin que l'évolution fonctionnelle puisse se juger uniquement selon les altérations éventuellement engendrées par la conservation Somme toute, le rein devrait se comporter comme "s'il ne s'était rien passé de chirurgical".

- I - LES DIFFERENTES POSSIBILITES -

De tels problèmes ne sont pas neufs et il va sans dire que de

nombreux chercheurs ont déjà abordé le sujet. Réduire au minimum le traumatisme opératoire et ses conséquences sur le retentissement fonctionnel rénal sera donc la préoccupation majeure qui devra dicter la tactique de la transplantation. Celle-ci se déroule en deux actes :

- Le prélèvement,
- La réimplantation.

A/ - LE PRELEVEMENT -

En ce qui concerne le prélèvement, nous serons brefs; quitte à y revenir plus longuement lors de la description de notre technique personnelle. Les vaisseaux sont disséqués et soigneusement exposés. Le rein le plus accessible et possédant le pédicule le plus abordable est réséqué, en évitant au maximum les traumatismes et les manipulations brutales. L'intervention se termine par la fermeture de la paroi.

B/ - LA REIMPLANTATION -

Pour ce deuxième acte, différentes variantes seront envisagées, selon que l'organe réintègre sa loge d'origine; ou, au contraire, est greffé ailleurs.

1/ Lieu de la réimplantation -

On pourrait penser, à priori, que pour faire une bonne réimplantation il faille remettre le rein là où on l'a pris; c'est à dire dans la fosse lombaire. La réalisation pratique d'une telle entreprise est, toutefois, relativement malai-

sée, en raison de la profondeur du champ, de la rétraction du pédicule rénal, des mouvements respiratoires qui gènent l'opérateur. Ces motifs expliquent l'intérêt de pouvoir envisager la reposition hétérotopique de l'organe. La fosse iliaque offre, à cet égard, le maximum d'avantages : proximité de vaisseaux d'un calibre convenable, voisinage de la vessie, et "environnement viscéral" assez comparable à celui de la fosse lombaire. Cet ensemble d'arguments a fait adopter la fosse iliaque comme le lieu de la réimplantation par de nombreux auteurs (CALNE; DORMONT; HUMPHRIES, J. L. FONTAINE), à la suite des travaux de DEMPSTER (1950).

Mais, si la localisation intra-abdominale paraît la plus souhaitable, l'abord facile de la carotide, le diamètre suffisant des vaisseaux, la bénignité de la cervicotomie, sont autant de raisons qui ont amené de nombreux expérimentateurs à pratiquer la greffe "au cou", comme l'avait déjà réalisée CARREL (1908). Cette localisation suscite, toutefois, un certain nombre de critiques obligation d'avoir recours à une urétérostomie cutanée, rendant la collecte des urines malaisée; sujétion aux infections, entraînant des modifications fonctionnelles et morphologiques d'interprétation délicate.

2/ Rétablissement vasculaire -

La réfection vasculaire est assurée grâce à des anastomoses conventionnelles. Certaines astuces, telles que la suture sous flux sanguin continu, comme l'ont préconisée LEJEUNE & Coll.(1965), permettent de limiter le temps d'ischémie de façon appréciable. L'artère rénale du greffon est, le plus communément, raccordée à l'iliaque primitive du receveur, tandis que la veine rénale

ira se jeter à plein canal dans la veine iliaque de l'hôte. Les variantes propo - sées par certains auteurs sont nombreuses, et il serait fastidieux de les rapporter toutes.

3/ Rétablissement urinaire -

En dehors de l'urétérostomie cutanée, procédé inélégant mais qui est une nécessité dans les reins "au cou", deux techniques de rétablissement de la voie excrétrice se partagent les faveurs des expérimentateurs.

a/ L'anastomose urétéro-urétérale termino-terminale, par quel - ques points isolés de cat-gut fin, a ses défenseurs. Elle n'est, cependant, pas exempte de complications, liées le plus souvent à des fistules urinaires, plus rarement à des rétrécissements.

b/ La réimplantation urétéro-vésicale est réalisée par adossement direct des muqueuses urétérales et vésicales. Une petite plastie d'élargissement sur l'extrémité inférieure de l'uretère est généralement pratiquée. Il est inutile, chez le chien, de faire des montages antireflux lors de telles réimplantations; pourvu que les deux muqueuses soient bien affrontées, la guérison est la règle; les complications l'exception.

En somme, la majorité des expérimentateurs s'accorde à pratiquer des transplantations hétérotopiques, en plaçant le greffon dans la fosse iliaque. Les rétablissements vasculaires et urinaires sont effectués selon des procédés courants ; les détails étant une affaire d'école.

- II - TECHNIQUE PERSONNELLE -

- 67 animaux de race mêlée, d'un poids variant entre 12 et 30 kg. ,ont été opérés selon un schéma opératoire que nous allons détailler à présent. Seul, change le mode de conservation qui fera l'objet du chapitre suivant. Nous nous occuperons, ici, uniquement des deux temps opératoires qui sont : le prélèvement et la réimplantation. L'anesthésie et l'évolution post-opératoires nous ont posé un certain nombre de problèmes que nous évoquerons également.

A/ - ANESTHESIE -

Il est communément admis que le chien présente une certaine fragilité aux agents anesthésiques. Nous avons pu vérifier le bien-fondé de cette assertion. Notre protocole expérimental comprenait deux interventions, dans un délai rapproché, chez le même animal, ce qui n'a pas manqué de soulever plusieures difficultés que nous voudrions faire apparaître.

1/ Problèmes -

Il y a peu à dire en ce qui concerne la première intervention qui consistait en une néphrectomie simple. Par contre, lors de la seconde intervention -surtout si celle-ci avait lieu le même jour,(ce qui était le cas pour les séries de reins conservés 6heures)- nous avons enregistré un nombre important d'accidents (9 %). Ceux-ci sont essentiellement de deux ordres :

- surdosage anesthésique,
- complications pulmonaires

Les accidents de surdosage semblent dus au fait que l'animal était fragilisé par la première opération, et ne supportait pas les doses habituelles de drogues. La crainte de dépasser la dose amenait à réduire de façon excessive la narcose. Quant aux complications respiratoires, elles sont bien connues mais, malgré une intubation trachéale et un respirateur artificiel (Poliomat - Draeger), le taux d'accidents nous a paru important.

Nous avons été amenés à essayer d'autres produits, dont la toxicité était moindre, notamment le gamma-OH (bêta-hydroxybutyrate de Na), dont nous avions acquis une certaine pratique à la Clinique Gynécologique. Nous avons fini, cependant, par adopter un schéma, dont voici les grandes lignes.

2/ Solutions -

a/ La néphrectomie était, le plus généralement, faite après prémédication avec un demi-milligramme d'atropine, puis l'animal anesthésié au pentothal sodique à raison de 15 mg/kg; l'intubation trachéale était systématique. L'intervention courte (45 minutes à 1 heure) s'accommodait fort bien de ce barbiturique à action brève.

b/ Pour la réimplantation, il nous est apparu que l'anesthésique le mieux adapté à la situation était le nembutal, à la dose de 2,5 mg/kg, précédé d'1/4 de mg d'atropine. Sous intubation, l'animal était placé sous respirateur artificiel, type Bird, Mark IV, qui avait le double avantage de procurer l'assistance respiratoire et de pouvoir administrer un mélange proto-oxygène dans les

proportions 2/3-1/3. Cette combinaison a permis de considérablement diminuer les doses de produits intra-veineux. Les complications pulmonaires sont devenues l'exception depuis l'application de ce schéma, et nous n'avons, par ailleurs, enregistré aucun accident de surdosage. Enfin, au cours de la réimplantation, les animaux recevaient une perfusion de sérum glucosé à 10%, à raison de 10cc/kg. Cette solution était remplacée, au moment du déclampage des vaisseaux, par du mannitol à 10%, à raison de 1g./kg.

3/ Commentaires -

La conduite adoptée présente donc deux caractéristiques la distinguant des narcoses classiques que nous avions faites auparavant,

- le remplacement du pentothal, par le nembutal;
- la possibilité d'emploi de gaz anesthésiques.

Nous voyons là, un double avantage :

- le nembutal provoque un sommeil de longue durée, (1heure,30minutes à 2heures), n'exposant pas aux surdosages dus à l'administration "à la demande";
- l'appareil d'aide respiratoire réduit considérablement l'incidence de complications pulmonaires (atélectasie, ou bronchopneumonie).

B/ - PRELEVEMENT -

Peu de choses nous retiendront pour ce temps opératoire très simple. La voie d'abord est une courte incision médiane sous-xyphoïdienne qui permet d'explorer en même temps les deux pédicules rénaux. La voie sous-costale

n'a été utilisée qu'exceptionnellement et nous n'y voyons aucun avantage, du moins dans le contexte qui nous occupe. Dans la majorité des cas, c'est le rein gauche qui est prélevé, car son abord est plus aisé et son pédicule vasculaire, relativement plus long. Lorsqu'il existait des artères rénales multiples, éventualité plus fréquente à gauche qu'à droite, nous nous reportions sur le rein droit. Les vaisseaux sont soigneusement isolés et disséqués le plus loin possible. L'uretère est repérée et libérée sur 10 à 15cm, en prenant garde de ne point supprimer ses connexions vasculaires. Sont ensuite liés, successivement et, dans cet ordre : l'uretère, l'artère rénale -le plus proche possible de l'aorte-, puis la veine rénale -en amont de la veine ovarienne ou spermatique-. Le rein prélevé est ensuite rincé avec la solution réfrigérée choisie, et conservé selon les différentes modalités, qui feront l'objet du chapitre suivant. La paroi est rapidement fermée, et l'animal réintègre sa cage.

C/ - LA REIMPLANTATION -

Après un temps de conservation, variable selon les séries, la réimplantation est décidée. On repasse par l'ancienne incision, qui est largement prolongée vers le bas, et en l'incurvant légèrement à droite chez le mâle. Le champ est préparé et maintenu grâce aux écarteurs, fixés sur le cadre de Sebrechts. La réplétion excessive de la vessie oblige quelquefois à la ponction de cet organe. On procède à la dissection de l'artère iliaque primitive depuis l'aorte jusqu'à sa bifurcation où elle est liée avec un nylon n°1. Sous couvert d'un clamp atraumatique placé au ras du carrefour, elle est sectionnée et luxée vers le haut; là, elle est maintenue par une compresse humide. Cette manoeuvre ex-

pose parfaitement la veine iliaque. Celle-ci est de même disséquée, liée, clampée et sectionnée. Les deux moignons vasculaires sont ensuite lavés du sang qu'ils pourraient contenir, avec quelques centimètres cubes du sérum hépariné. Les vaisseaux sont préparés, alors, pour recevoir le pédicule rénal.

1/ Procédé de suture avec l'appareil de NAKAYAMA -

Toutes nos anastomoses, tant artérielles que veineuses, ont été réalisées grâce à l'instrumentation de NAKAYAMA. Rappelons brièvement le principe de cet appareil de suture mécanique, dont les deux caractéristiques essentielles sont, d'une part son extrême simplicité, et, d'autre part, sa grande robustesse.

a/ Matériel et principe -

Le matériel se compose de deux parties principales, les anneaux et les pinces (porte-anneaux); que viennent compléter quelques accessoires.

- Les anneaux, (fig. n°5), sont en alliage métallique, inoxydables, de diamètre variable -2; 3; 4mm- Ils portent six pointes très fines, entre lesquelles s'intercallent six perforations qui constituent, en quelque sorte, le négatif des pointes. Ces anneaux, sécables en deux moitiés égales, vont constituer le matériel de suture, et seront montés sur :

-- Les pinces porte-anneaux, (Fig. n°6) dont on dispose d'un jeu correspondant au diamètre de l'anneau choisi. Ces pinces, aussi maniables que des pinces hémostatiques, sont creusées d'une gorge dans laquelle les

anneaux viennent se loger, et, où ils sont retenus lorsque la pince est fermée.

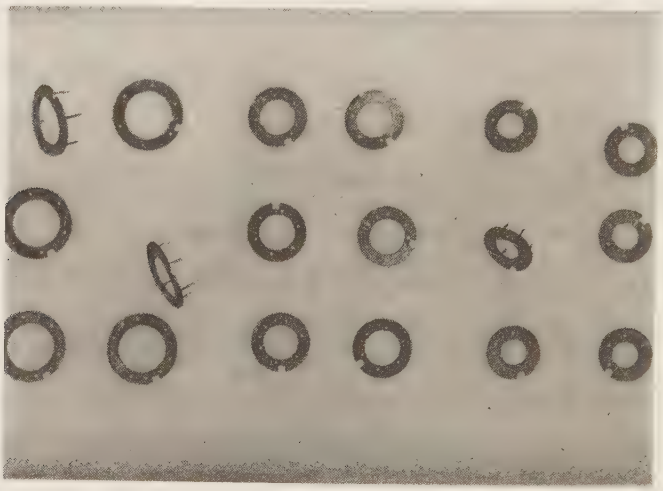


Fig. n°5 - Les anneaux de différentes tailles, vus de près.

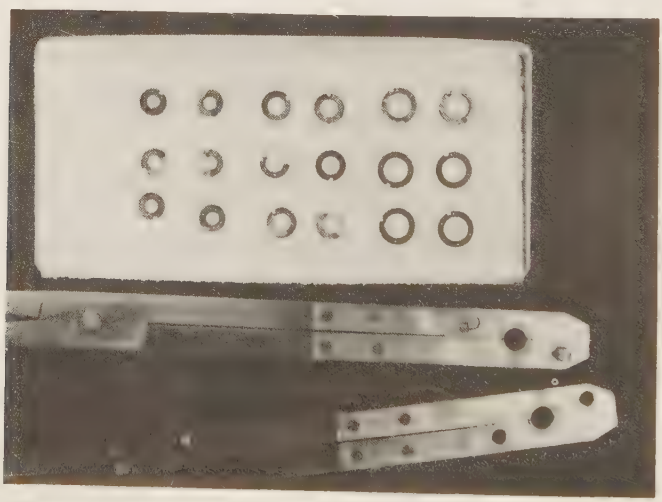


Fig. n°6 - Les pinces et leurs anneaux correspondants.
Noter que la petite encoche, visible sur l'anneau, se place en regard d'un repère sur la pince.

--- Les trois poussoirs correspondant aux anneaux, les pinces fines, la pince à forcipressure, et les cavaliers métalliques destinés à solidariser temporairement les pinces porte-anneaux correspondantes, sont les accessoires qui complètent cet appareillage.

Le principe de la suture mécanique, grâce à cet instrument, consiste, en quelque sorte, à agrafer les deux extrémités vasculaires au moyen de 2 anneaux homologues, dont les pointes et les perforations respectives s'épousent et sont embouties par la pince à forcipressure.

b/ Réalisation de l'anastomose -

Le matériel décrit, revenons à notre champ opératoire. L'extrémité artérielle est soigneusement dépouillée de toute trace d'adventis, et ensuite, passée au travers de l'anneau choisi et déjà monté sur sa pince. La paroi est alors éversée et fixée sur l'anneau au moyen des pointes qui la transfixient de dehors en dedans. (Fig. n°7).

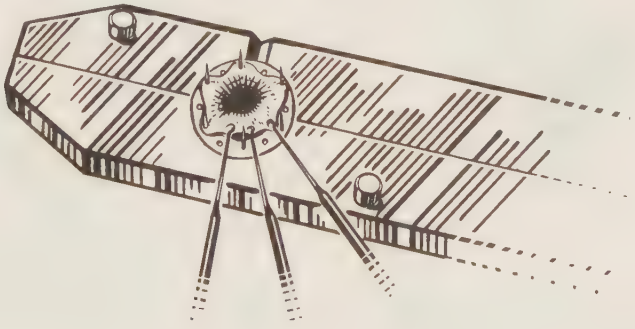


Fig. n°7 - Vue de la manoeuvre d'éversion du vaisseau, avec fixation sur les pointes de l'anneau.

Une manoeuvre strictement identique est réalisée au niveau de l'extrémité veineuse. (Fig. n°8). Notons, toutefois, que le peu de tonicité de la veine doit inciter au maximum d'attention, afin de ne point avoir de rotation de ce vaisseau sur son axe. Le pédicule vasculaire du rein est traité comme les vaisseaux iliaques, (Fig. n°9), en utilisant des anneaux correspondants à ceux utilisés précédemment. En règle générale, et pour des chiens dont le poids variait entre 15 et 25 kg, nous avons utilisé des anneaux de 3mm pour l'artère, et de 4mm pour la veine.

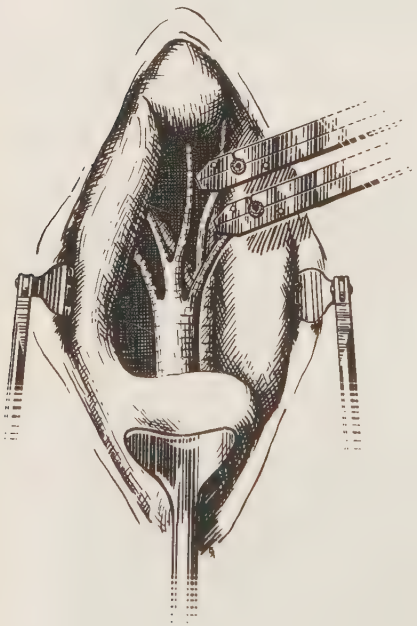


Fig. n° 8 -

L'artère et la veine iliaques sont prêtes à recevoir le greffon.

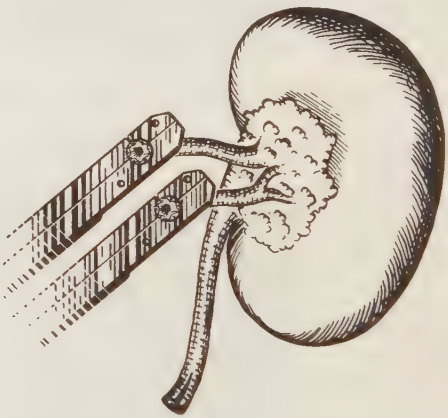
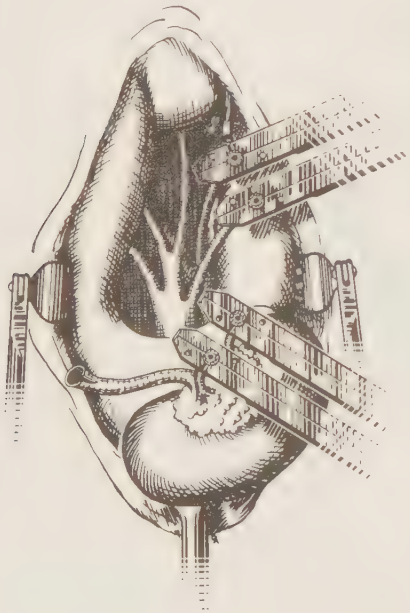


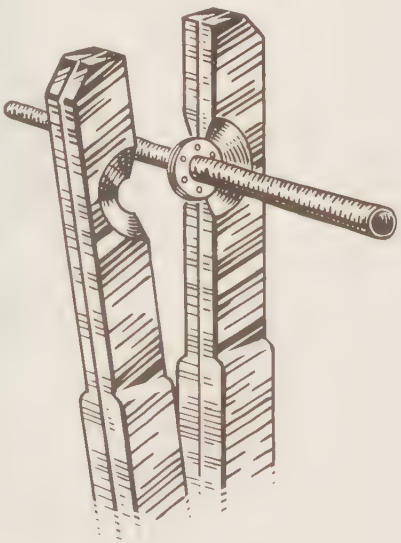
Fig. n°9 -

Les anneaux sont mis en place sur les vaisseaux rénaux. Noter l'extrémité inférieure de l'uretère taillée en "bec de flûte".

Il ne reste plus, pour parachever l'anastomose, qu'à rapprocher les deux pinces homologues jusqu'à ce qu'elles se rencontrent. (Fig. n°10). Les pinces sont momentanément solidarisées par un petit cavalier mobile métallique, et grâce à la pince construite à cet effet, on exerce une puissante pression qui tend à rapprocher encore plus les deux porte-anneaux. On réalise ainsi un véritable emboutissage des deux anneaux. En les ouvrant simultanément, les pinces se séparent aisément des anneaux. (Fig. n°11). Les deux extrémités vasculaires sont donc étroitement solidarisées par leur face endothéliale; le matériel de suture se situant entièrement à l'extérieur et entourant le vaisseau. Les manoeuvres que l'on réalise au niveau de la veine sont rigoureusement calquées sur celles que nous venons de décrire.



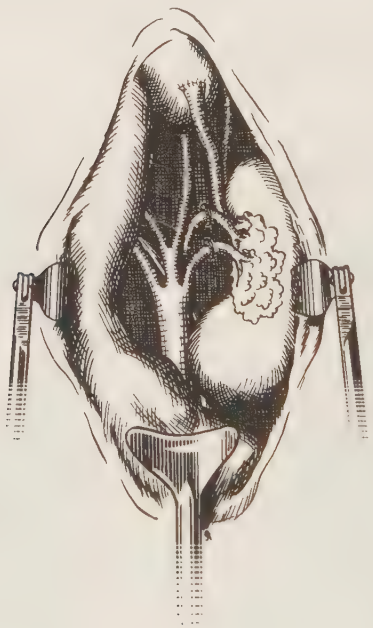
- Fig. n°10 -
Vue des différents éléments, avant leur rapprochement.



-Fig. n° 11 -
Détail de la "suture", telle qu'elle apparaît lors de l'ouverture des pinces.

Les clamps sont ensuite ouverts, en commençant par le côté veineux Le rein est alors déposé dans la fosse iliaque. (Fig. n°12). Les sutures sont le plus souvent étanches d'emblée, et le flux sanguin est objectivé par les battements artériels et la reprise d'une coloration normale du rein dont la consistance retrouve sa fermeté caractéristique.

La réalisation de l'ensemble de ces temps n'excède, dans la majorité des cas, pas les 10 minutes.



-Fig. n°12 -
Le rein est en place dans la fosse iliaque,
les sutures vasculaires et urinaires sont terminées.

2/ Rétablissement urinaire -

Il reste, pour terminer la transplantation, à rétablir la continuité des voies urinaires. Ceci est réalisé par une anastomose urétéro-vésicale qui est effectuée de la manière suivante. L'uretère est saisie entre deux pinces a-traumatiques, et sa paroi postérieure fendue aux ciseaux sur une longueur de 5mm. Nous obtenons ainsi, une extrémité urétérale taillée en " bec de flûte ". (Fig. n°9 & 10). Quand à la vessie, elle est ouverte, par dilacération de ses différentes tuniques, à l'aide d'une pince de Kelly. L'hémostase est faite, à la demande, par électrocoagulation. La muqueuse vésicale est repérée par trois pinces mousse, délimitant entre-elles un espace triangulaire à sommet postérieur. Chaque côté de ce triangle est solidarisé, par un surjet, à l'uretère préparé au préalable, en prenant bien soin d'adosser les muqueuses. Du cat-gut 0000 est utilisé, et avant de terminer le surjet antérieur, la perméabilité du montage est vérifiée par le passage d'une sonde boutonnée. Les sutures sont faites en un plan, chaque point, une fois la muqueuse chargée, mordant sur la couche musculaire, de manière à obtenir un assemblage solide.

Ainsi, s'achève la réimplantation du rein conservé, qui s'accomplit comme une autotransplantation en deux temps. L'intervention se termine par la fermeture pariétale, qui n'offre aucune particularité. La réimplantation, selon la technique que nous venons de décrire, dure environ deux heures trente.

D/ - PROBLEME DE LA NEPHRECTOMIE CONTRO-LATERALE-

Assurer la survie de l'animal, grâce au seul rein conservé, est bien entendu l'objectif que nous nous sommes efforcés d'atteindre. Pour ce faire, il faut débarrasser le chien de son autre rein. Cette néphrectomie peut s'effectuer soit d'emblée, lors de la réimplantation; soit secondairement.

1/ Néphrectomie d'emblée -

Chez trente animaux nous avons pratiqué l'ablation immédiate du rein adelphe lors de la réimplantation. Cette néphrectomie immédiate obligeait le rein conservé à assurer d'emblée, seul, une fonction sans défaillance.

2/ Néphrectomie secondaire -

Pour le reste de la série, nous avons pratiqué une néphrectomie secondaire, dans un délai variant de trois semaines à six mois après la conservation.

3/ Avantages - Inconvénients -

La néphrectomie contro-latérale d'emblée donne des résultats rapides qui permettent de juger immédiatement la valeur fonctionnelle du rein conservé. Mais c'est là une épreuve particulièrement sévère pour l'organe qui a fait l'objet d'un stockage.

Quant à la néphrectomie secondaire, elle a l'avantage de permettre

une convalescence généralement plus rapide et plus simple. Elle est susceptible également de laisser passer une éventuelle "crise de la conservation" qui pourrait sidérer les fonctions du rein préservé durant quelques jours, en le laissant à l'abri du rein indemne. Les inconvénients sont, d'avoir à réouvrir une troisième fois l'animal, d'une part ; et d'autre part, de rester dans le doute quant à l'efficacité fonctionnelle immédiate, qui est un critère important de réussite.

E/ - VALEUR DE LA TECHNIQUE : Les autotransplants simples -

Avant de pouvoir juger de l'effet de la conservation sur les reins, il fallait que nous soyons certains de la qualité technique de nos autotransplantations iliaques simples. Certes, BRICKER; CARREL; DEMPSTER; GUNTHRIE; MURRAY; ULLMANN; et bien d'autres; avaient montré qu'un rein, en position hétérotopique, pouvait parfaitement fonctionner.

1/ Méthodes -

Nous avons donc fait une série de dix autotransplantations dans la fosse iliaque, avec néphrectomie contro-latérale d'emblée. La technique opératoire suivie était identique à celle que nous venons de décrire, à ceci près que les sutures vasculaires ont été faites avec l'appareil soviétique ASC 4.

2/ Résultats -

Trois animaux sont morts d'échec technique, (deux de thrombose vasculaire; et un de fistule urinaire). - 7 chiens ont survécu de façon prolongée,

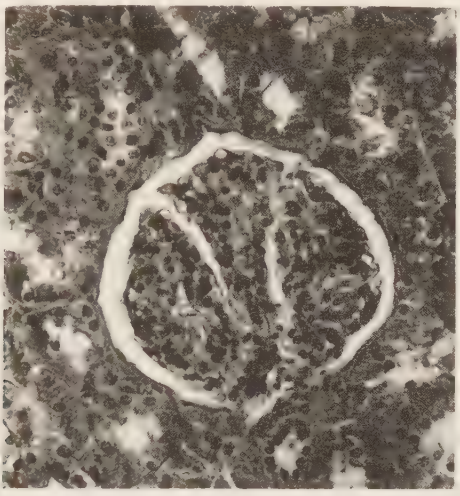
certains jusqu'à 18 mois, avant d'être sacrifiés pour examen histologique. Les suites opératoires immédiates furent simples. Les résultats fonctionnels ont été satisfaisants d'emblée. Après une hausse transitoire, le taux d'urée sanguine revenait à la normale. La densité, ainsi que le taux d'urée urinaire, augmentait; La protéinurie notée au début disparaissait. Bref, huit jours après son changement d'habitat, le rein autotransplanté dans la fosse iliaque se comportait normalement. Les résultats semblent même susceptibles d'amélioration au fil des mois, comme le suggèrent les déterminations des clearances. Quant à la morphologie de l'organe, elle est radiologiquement normale, comme le montrent les artériographies (Fig. n°13).

- FIG. n°13 -(*)

Artériographie rénale d'un autotransplant simple, après 14 mois d'évolution.

(*) (Figure extraite de la thèse de J. L. FONTAINE. "Contribution à l'étude expérimentale de la transplantation rénale chez le chien"-Strasbourg-1966-191p.).

Macroscopiquement, le rein est parfaitement capable de s'hypertrophier, comme l'eût fait un organe laissé in situ, après néphrectomie contro-latérale. Histologiquement, il existe quelques ilôts d'infiltration lympho-plasmocytaire , mais la structure des glomérules et des tubes est intacte. (Fig. n°14).



- FIG. n°14 -

Coupe histologique prélevée sur un autotransplant simple, après 18 mois.

Somme toute, cette série d'autotransplants iliaques simples nous a convaincu que la survie à long terme était possible, grâce à un rein unique , transporté en position hétérotopique.

- III - SUITES OPERATOIRES DES AUTOTRANSPLANTS CONSERVES -

Les 67 animaux qui ont fait l'objet d'étude de conservation, ont été suivis selon un schéma standard, et soumis à divers contrôles , immédiats et tardifs. Dans l'analyse qui va suivre, il ne sera pas tenu compte des fonctions

rénales, qui seront commentées, en détail, au chapitre suivant.

A/ - SURVEILLANCE ET SOINS POST-OPERATOIRES -

Sitôt après l'intervention, les chiens sont placés dans des cages à métabolisme. Nous pratiquons les analyses suivantes :

- Quotidiennement : diurèse, densité, pH, urée urinaire, culot.
- -- Tous les deux jours : urée sanguine.

Ceci, durant les quinze premiers jours post-opératoires.

Chez les animaux survivant uniquement avec leur rein conservé, ces chiffres revêtent, bien entendu, la plus grande importance. Enfin, tous les chiens ont subi, durant les 8 premiers jours, une antibiothérapie de principe, sous forme de pénicilline (1 M.) streptomycine (0,5 g.) par jour. La conservation in vitro, qui augmente obligatoirement le risque microbien, nous a paru justifier cette attitude. Du 4ème au 7ème jour, une injection de 25mg d'héparine retard était pratiquée.

B/ - EXAMENS A DISTANCE -

Dans plusieurs de nos cas, nous avons déterminé les clearances glomérulaires et tubulaires, après un délai variable d'environ 6 semaines. Dans quelques cas, ces mesures ont été répétées après trois à six mois d'évolution. Un certain nombre d'animaux ayant survécu à long terme ont encore subi :

- --une mesure de la tension artérielle.

--une urographie intraveineuse,

--une artériographie sélective.

Pour terminer, disons que tous les animaux décédés ont fait l'objet de contrôle anatomique, et qu'à quelques exceptions près, tous les reins prélevés ont été examinés histologiquement.

C/ - RESULTATS -

Exclusion faite des défaillances rénales, nous avons enregistré un taux de mortalité opératoire de 37 %, se répartissant comme suit :

- 8 échecs techniques . . . . . 12 %
- 6 accidents anesthésiques . . . . . 9 %
- 11 invaginations intestinales . . . . . 16 %.

D/ - COMMENTAIRES -

1/ Echecs techniques -

Nos 8 échecs sont dus, exclusivement, à des thromboses vasculaires. Cet accident survient précocément, avec un maximum de fréquence au cinquième jour. Il se manifeste par un arrêt brutal de la diurèse; ou, s'il persiste une oligurie, par une très faible concentration en urée urinaire. Ce sont ces oblitérations qui nous ont amenés à administrer, à titre systématique, des anti-coagulants du 4ème au 7ème jour. Bien que la preuve bactériologique n'en ait

pas été faite, nous sommes portés à croire que le facteur infectieux joue un rôle dans le déterminisme de l'apparition de ces thromboses. Il en va très probablement de même en ce qui concerne les deux anévrismes que nous avons observés, dont il sera question plus loin. Dans son travail sur les transplantations, réalisées avec une technique identique, J. L. FONTAINE ne retrouve que 7% de thromboses. Mais, le séjour du rein en dehors de l'organisme n'excédait guère, dans ses cas, quelques minutes. Malgré les précautions d'asepsie, le risque de contamination augmente certainement avec la durée du séjour hors de l'organisme et la multiplication des manipulations qui en découlent. C'est ce risque bactérien qui nous a incités à mettre les chiens sous une couverture antibiotique systématique. Cette antibiothérapie avait, en outre, le mérite de préserver, dans une certaine mesure, les animaux des accidents pulmonaires. Nous n'avons, en effet, eu à déplorer que deux broncho-pneumonies, survenant sur atélectasie.

2/ Incidents digestifs -

-11 de nos animaux sont décédés d'incidents digestifs. Il s'agissait, chaque fois, d'invagination intestinale : complication citée par de nombreux auteurs. Nous ne sommes en mesure de fournir aucune explication satisfaisante susceptible d'éclairer la survenue de cet ennui; qui se produit, d'ordinaire,de façon précoce, dès le 2ème jour post-opératoire. Nous avons, toutefois, observé des invaginations tardives jusqu'au 12ème jour. Les vomissements sont un symptôme trop banal pour que l'on puisse leur attribuer une valeur pronostique quelconque, d'autant qu'il existe fréquemment, -du moins chez les chiens

ayant subi la néphrectomie contro-latérale d'emblée- une poussée d'urémie transitoire. Quant aux quelques animaux que nous avons réopérés, soupçonnant le diagnostic, aucun d'eux n'a survécu à la réintervention. Il nous est apparu que l'ablation du rein sain, dans le temps de la réimplantation, favorisait peut-être la survenue de l'occlusion, sans que pourtant le fait revête une incidence significative. Mais, comment expliquer qu'aucun de nos autres transplants simples n'ait fait d'invagination ? Quoiqu'il en soit, l'importance du traumatisme opératoire joue certainement un rôle, dont les modalités nous échappent, toutefois. Ceci traduit en partie nos tatonnements en ce qui concerne le problème de la néphrectomie contro-latérale d'emblée.

3/ Autres complications -

Bien que nous nous soyons efforcés de réduire les infections grâce à une asepsie renforcée et à l'administration d'antibiotiques, trois fois, le rein conservé était transformé en poche de pus, quelques semaines après la réimplantation. Dans les trois cas, ce sont des reins conservés durant des périodes longues (une de 17h. ; deux à 24h.), qui se sont infectés.

Pour terminer, il nous faut faire mention de curieux accidents oculaires observés chez les animaux ayant survécu quelque temps, grâce à leur rein conservé. Cette manifestation est survenue dans un délai variant entre 34 et 45 jours après la conservation et la double néphrectomie. Cliniquement s'installait progressivement une exophtalmie douloureuse évoquant un glaucome. En outre, il existait une hémorragie de l'humeur acqueuse. Les chiens ont fini par mourir aveugles. Il s'agit, fort probablement, de troubles métaboliques, car

dans ces trois cas, les coupes histologiques du rein ont montré d'importantes lésions diffuses.

- CONCLUSION -

Au terme de ce chapitre consacré à la technique chirurgicale il ressort des résultats que le taux de mortalité imputable à la seule intervention est élevé. Il nous paraît toutefois, intéressant de le mentionner, car il est fréquent de voir passer sous silence ce qui paraît être considéré, dans la littérature, comme un détail. Il est tout de même réconfortant de constater que les méthodes sont susceptibles d'amélioration; comme ce fut le cas, en particulier, dans le domaine de l'anesthésie. Certaines complications, telles les invaginations intestinales, font partie d'un tribut qu'il faut payer à cette sorte de chirurgie.

En conclusion, cette forte mortalité opératoire, que nous déplorons, est due, très vraisemblablement, aux deux interventions successives que subit le chien. La nature de l'acte chirurgical ne peut être accusée, puisque les autotransplants simples -non conservés- ne nous ont pas procurés autant de déboires.

QUATRIEME CHAPITRE

R E S U L T A T S

= = = = = = =

= = =

=

- CHAPITRE - IV -

" R E S U L T A T S "

- INTRODUCTION -

Après avoir examiné, au cours des pages précédentes, les différents ngles, sous lesquels ont été étudiées les questions relatives à la conservation lu rein, nous allons, à présent, faire état de nos résultats en la matière. Dans 'exposé qui va suivre, nous adopterons le même plan que pour la description es techniques de préservation. Il sera donc d'abord question des méthodes fai- ant appel au froid, comme procédé essentiel; puis, des perfusions avec du ang; et, enfin, des possibilités offertes par un apport sélectif, apport fourni oit, sous la forme d'oxygène hyperbare (OHB); soit, sous celle de perfusions débit moyen.

I - CONSERVATIONS AU FROID -

L'hypothermie représente un moyen efficace, nous l'avons vu, de réserver le rein. Nos conservations au froid comprennent trois séries :

- Deux séries de stockage durant 6 heures :
  - L'une avec perfusion à très faible débit,
  - l'autre sans autre moyen que la réfrigération.
- et, enfin, une série avec perfusion a été portée jusqu'à 17 heures.

Voici le détail de ces expériences.

A/ - HYPOTHERMIE ISOLEE, durant 6 HEURES -

1/ Technique -

a/ Réfrigération -

Après l'ablation du rein, celui-ci est rapidement perfusé par une solution réfrigérée au préalable à 4°. L'embout d'une tubulure ordinaire est introduit dans l'artère et maintenu en cette position. La perfusion s'effectue par simple gravité, à un rythme assez rapide. Aucune contrepression n'est exercée sur la veine, par où le liquide s'écoule librement, et bientôt, parfaitement limpide. -500 cc traversent ainsi l'organe en 8 à 10 minutes. La température du parenchyme rénal, en fin de perfusion, s'établit à 7° environ, comme nous avons pu le mesurer grâce à un couple thermo-électrique. Lorsqu'il ne reste plus que quelques cm3 dans le flacon, un petit clamp bull-dog est placé sur la veine, qui, bientôt, se gonfle. Enfin, l'artère est clampée à son tour. Un peu

liquide se trouve donc emprisonné au sein du tissu rénal. L'organe est placé ns un récipient stérile, où il baigne dans le liquide qui l'a perfusé. Le tout t, finalement, mis en chambre froide à 4 à 7°, durant 6 heures environ.

b/ Liquide de perfusion -

La solution utilisée a été,

- soit du Ringer simple, additionné de glucosé,
- soit légèrement plus complexe.

- Lorsqu'il s'est agi de liquide de Ringer, son osmolarité était ajus- e à 300-305 milli-osmoles, grâce à du sérum glucosé à 30%, (environ 8cc de ucosé à 30%, pour 500cc de Ringer).

- D'autres fois, nous avons utilisé 500cc de la solution suivante :

- Ringer ..... 5 l.
- Bicarbonate de soude ..... 800 cc.
- Glucosé à 30 % ..... 114 cc.
- Tham ..... 30 cc.
- Dextran ..... 500 cc.
- Pénicilline ..... 2 M.

- Acide chlorhydrique N/10 qsp.. pH 7,35

L'osmolarité de cette composition se situait aux environs de 300-310 illi-osmoles. Le pouvoir tampon était de 46.10^{-5} à pH 7,35 et 23° pour 11.

de solution. La titration était faite avec un acide faible. Il ne semble pas y avoir de changements significatifs de la qualité de préservation avec l'une ou l'autre préparation.

2/ Résultats -

- 6 reins ont été ainsi conservés, durant une moyenne de 6 h, 30, et, réimplantés. Les résultats de cette première série sont résumés, sous forme de tableau (fig. n°15).

FROID SEUL - 6 heures

N CHIEN	PERFUSION	CONSERVATION	MORT I-R(1)	MORT E-T(2)	SURVIE
477	RINGER 7'	6 H			11 MOIS
495	RINGER 10'	6 H 15'	34 j *		
499	RINGER 7'	6 H			8 MOIS
500	RINGER MODIFIE 8'	6 H 24'		5 j	
502	RINGER MODIFIE 9'	6 H 30'	5 j		
508	RINGER MODIFIE 7'	7 H			7 MOIS

(1) I-R INSUFFISANCE RENALE
(2) E-T ECHEC TECHNIQUE
* CHIEN MORT AVEUGLE

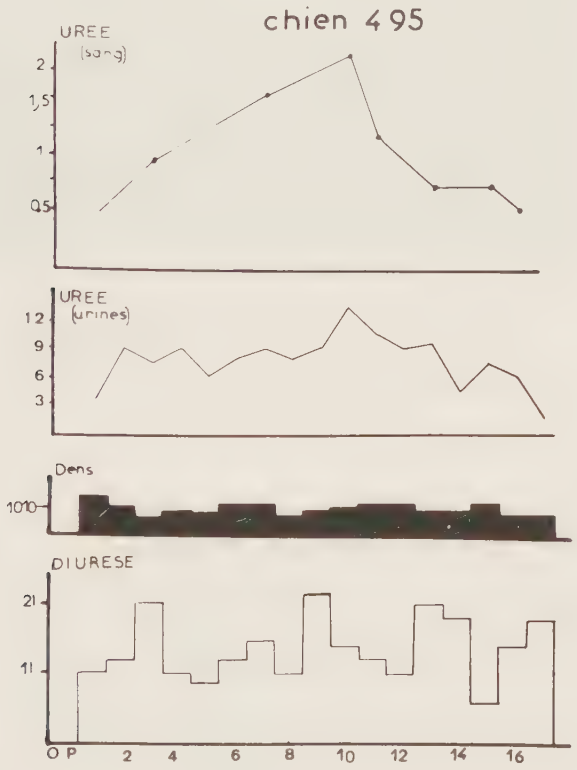
- FIG. n°15 -

3/ Discussion -

Tous ces animaux ont subi l'ablation du rein adelphe, lors de la réimplantation. L'animal mort à la suite d'un échec technique présentait une thrombose artérielle, comme l'ont confirmé l'autopsie et l'examen histologiq

a/ Les insuffisances rénales -

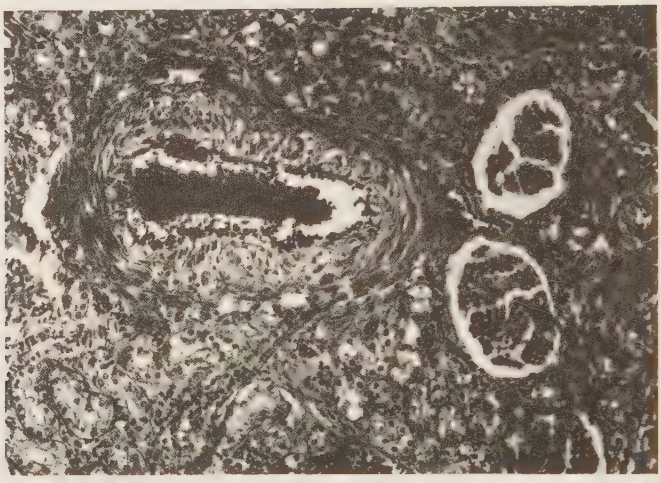
Quant au chien n°495, son décès est survenu après 34 jours de survie, grâce à son seul rein préservé. Son état clinique n'a, d'ailleurs, jamais été parfaitement satisfaisant. Les perturbations biologiques attestaient de l'importance des désordres fonctionnels et de leur persistance (fig. n°16).



- FIG. n° 16 -

Noter l'importance de la polyurie, la faible densité des urines, et l'élévation constante du taux d'urée sanguine.

L'examen microscopique montre l'importance des lésions anatomiques subies par l'organe, (fig. n° 17).

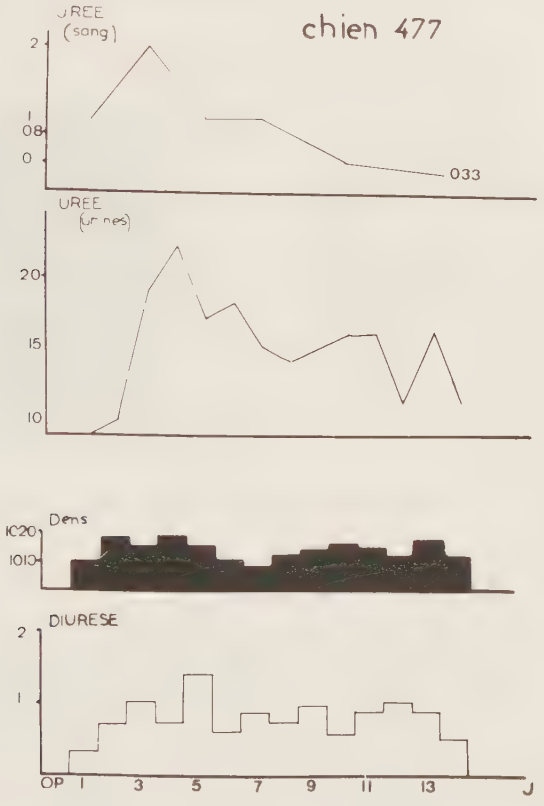


- FIG. n° 17 -
Noter une sclérose interstitielle, un épaississement de la membrane basale, et une sclérose des tubes.

Le deuxième animal mort d'insuffisance rénale est décédé rapidement, au bout de cinq jours ; n'ayant jamais récupéré de fonction rénale acceptable. Il est à noter que, lors de la réimplantation, le rein était cyanosé, congestif, et tendu, comme s'il y avait un obstacle au retour veineux. A l'histologie, il existait, d'ailleurs, une congestion globale.

b/ Les survivants -

- 3chiens ont donc survécu, de façon prolongée, aux interventions. La chienne n°477 a même eu une portée de chiots sains, en novembre 1967. A titre d'exemple, voici l'évolution de la diurèse, et des taux d'urée, dans les suites opératoires (fig. n°18).



- FIG. n° 18 -

Après une augmentation de l'urée sanguine, qui, dans le cas particu-

lier, dépasse 2 g/litre, la décroissance de la courbe est remarquable pour finir par se stabiliser à la normale. De même, il est intéressant de noter que, dès le 4ème jour, le pouvoir de concentration du rein semble intact puisque son urée urinaire s'élève à 22 g/litre.

Deux de ces chiens ont fait l'objet de contrôles successifs, après 6 semaines, puis, après quelques mois d'évolution. Ces contrôles ont porté sur le taux d'urée sanguine, la diurèse, la mesuration de la tension artérielle, et, enfin, la détermination des clearances :

L'urée sanguine variait entre 0, 33 et 0, 58 g/litre.

La diurèse se situait aux environs de 500 à 600 cc/24 heures.

Les clearances ont été mesurées selon une méthode très voisine de celle de H. SMITH. Les valeurs glomérulaires sont fournies par la créatinine endogène, ou le polyfructosan ; l'hippuran (PAH) donne le flux plasmatique rénal. Les chiffres recueillis, sont, pour un chien sain, et possédant deux reins,

- N. PAH = 12, 5 cc/kg/minute.
- N. Créatinine = 3, 2 cc/kg/minute.

Ces valeurs représentent une moyenne de plusieurs dosages normaux.

Voici nos résultats :

N° CHIEN	CLEARANCES THEORIQUES (2 Reins)		VALEURS TROUVEES (1 Rein)	
			6 semaines	6 mois
477	P. A. H.	292	263	227
	Créatinine	81	45	71
499	P. A. H.	295	204	233
	Créatinine	89	89	89

Ce bilan fonctionnel montre qu'il existe, certes, une atteinte rénale, mais celle-ci est discrète. En outre, la valeur des clearances du rein conservé est très nettement supérieure aux chiffres théoriques, calculés pour un rein unique. Ceci prouve l'importance de l'adaptation fonctionnelle et suggère une hypertrophie compensatrice macroscopique.

Enfin, on ne peut terminer une telle exploration sans mentionner les chiffres tensionnels (fig. n°19).

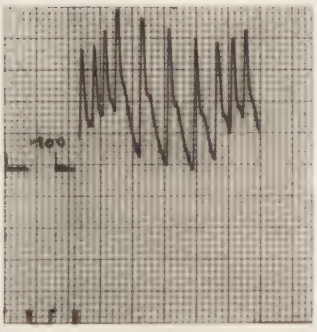


Fig. n° 19

Enregistrement de la T.A., chez un animal survivant depuis 4 mois, avec un rein unique, conservé au froid seul.

- FIG. n° 19 - Cette courbe concerne le chien n°477, au 4ème mois de son évolution. La prise des pressions a été effectuée sur l'animal non anesthésié. Ceci explique la labilité tensionnelle, ainsi que l'élévation des chiffres à la limite supérieure de la normale.

4/ Conclusion -

Somme toute, cette série de conservations à 6 heures, nous a donné

3 succès sur 5, si l'on exclut l'échec technique. Il ne s'agit, bien sûr, que de préservation d'assez brève durée, puisque nous n'avons pas dépassé 7 heures. Toutefois, le froid a été utilisé comme unique agent protecteur, sans aucune perfusion en cours de stockage ; ce qui donne à la technique le grand mérité de la simplicité.

B/ - FROID AVEC PERFUSIONS A FAIBLE DEBIT -

Parallèlement à la série comprenant le froid comme unique moyen de protection, nous avons entrepris l'étude des perfusions à faible débit, sous couvert de l'hypothermie à 5° environ.

Des essais ont été faits, avec des durées de 6 h. et de 17 heures. Toutefois, le facteur temps est, pour ces deux séries, le seul paramètre qui variait ; c'est pourquoi nous décrirons tout d'abord la technique, identique pour les deux séries, puis, les résultats qui seront examinés en fonction de la durée de séjour in vitro.

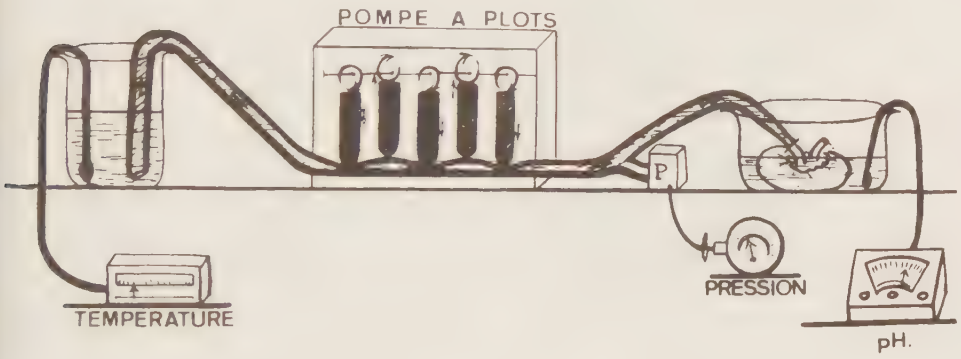
1/ Technique -

a/ Matériel -

Le matériel comprend deux cuves, d'une capacité d'environ 5 à 6 litres ; un tube en tygon ; un appareil pouvant enregistrer la tension ; et une pompe à plots, de type Buhler, à faible débit.

b/ Circuit - (fig. n°20)

Il s'agit d'un circuit ouvert. La pompe faisant passer le liquide de perfusion du réservoir au rein. Celui-ci étant contenu lui-même dans une cuve où il baignera bientôt dans le perfusat. La veine est laissée ouverte, non cathétérisée. Il n'y a pas de recyclage de la solution. Un électromanomètre permettant de mesurer la pression est branché en dérivation.



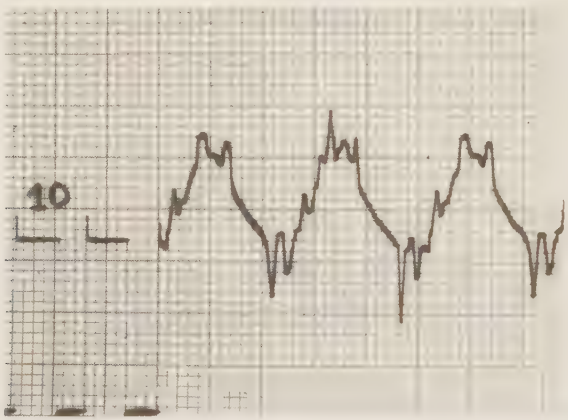
- FIG. n° 20 -

c/ Solution -

Il s'agissait de liquide de Ringer modifié, dont nous avons donné la composition dans la page 79. Rappelons, toutefois, que son pH était rigoureusement équilibré à 7, 35, et, éventuellement, réajusté en cours d'expérience, si les échantillons prélevés montraient des modifications. Dans les conditions où nous étions placés, avec le tube choisi et la vitesse de rotation définie une fois pour toutes, le débit obtenu par le système était de 5 cc/minute ; et restait rigoureusement fixé durant toute l'expérience.

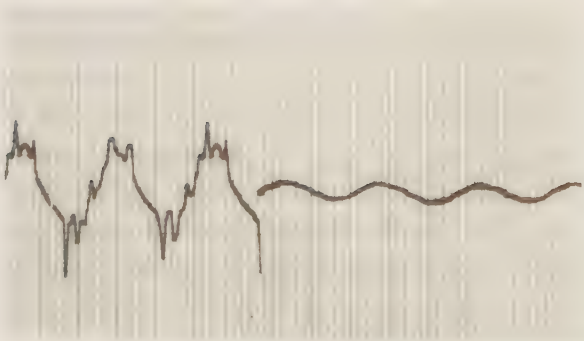
d/ Commentaires -

L'enregistrement des variations instantannées de la tension, dans le circuit, au cours d'un tour de la pompe, montre une courbe assez tourmentée, mais présentant, cependant, grossièrement une allure systolo-diastolique, (fig. n°21).



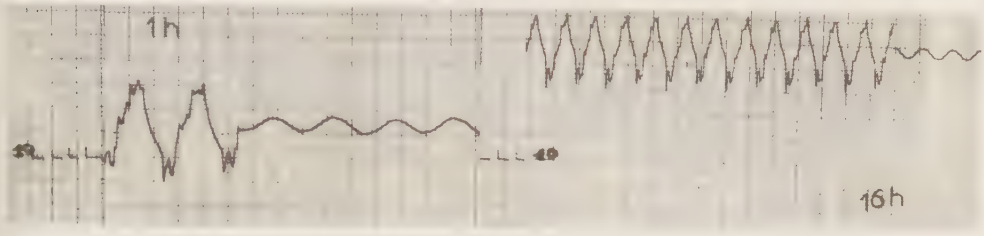
- FIG. n° 21 -

Par comparaison, voici la moyenne de cette même courbe, (fig. n22)



- FIG. n° 22 -

Notons, pour finir, qu'il existe une discrète hausse tensionnelle au fil des heures. Voici, à titre d'exemple, les tensions recueillies, au début de la conservation, puis, après une période de 16 heures (fig. n°23).



DEBUT PERFUSION

Tension=2/O, 7
Moyenne=1, 4

APRES 16 H. DE PERFUSION

Tension=3/2
Moyenne= 2, 5

- FIG. n° 23 -

Cette élévation de la pression de perfusion n' est pas constante, et, toujours très modérée. Il convient de remarquer que les chiffres de départ sont régulièrement très bas.

2/ Résultats, après 6 heures -

- 10 animaux constituent cette série. La durée moyenne de conservation s'établit aux environs de 6 h., 15 avant la réimplantation.

a/ Les morts -

- 3 thromboses artérielles sont responsables de 3 décès, (les chiens n° 450, 451, 467), tandis qu'un chien (466) est mort d'invagination. Enfin, il

reste deux animaux qui ont présenté une insuffisance rénale, rapidement fatale. Nous donnons, d'ailleurs, sous forme de tableau, (fig. n°24), le résumé de nos résultats.

PERFUSIONS A FAIBLE DEBIT. 6H.

N° CHIEN	CONSERVATION	NEPHRECTOMIE D'EMBLEE	MORT INS. REN.	MORT EC. TECH.	SURVIE
450	6 h - 7°	+		1 j	
451	6 h - 6°	+		13 j	
462	7 h - 5°	0	3 j		
463	7 h - 6°	0			(3) 4 MOIS
464	6 h 15' - 5°	0	1 j		
465	6 h - 5°	0			13 ··
466	6 h - 6°	+		24 h (2)	
467	6 h 15' - 13°	+		3 j	
469	6 h - 7°	+			13 ··
472	6 h 15' - 6°	+			(1) 9 ··

(1) MORT D'H.T.A., AVEUGLE.
(2) ·· D'INVAGINATION.
(3) ·· ACCIDENTELLE.

- FIG. n°24 -

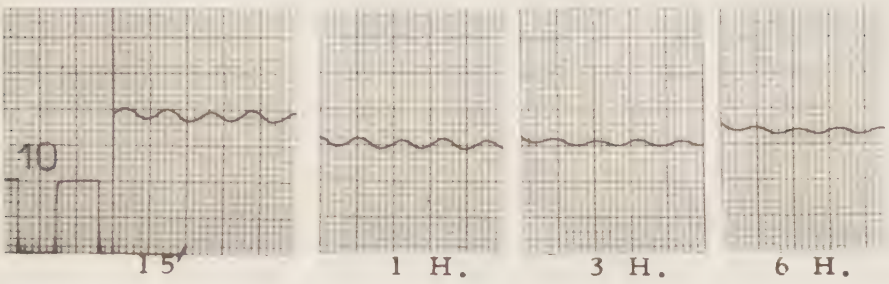
b/ Les Survivants -

- 4 animaux ont, en définitive, survécu, durant un laps de temps appréciable, avec leur unique rein préservé.

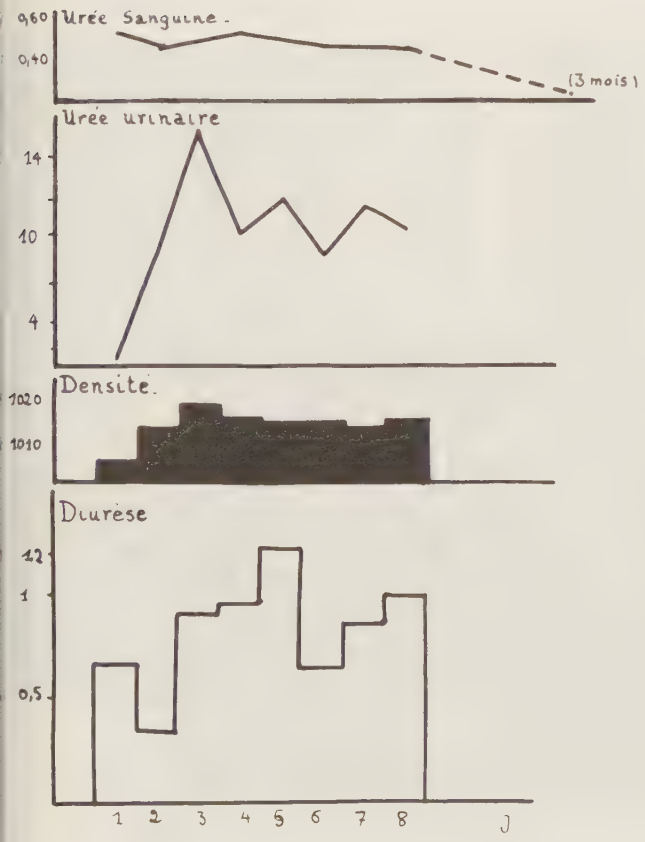
(1) Echecs tardifs -

Toutefois, plus de 4 mois après la réimplantation, nous devions perdre un chien d'une hypertension artérielle. L'étiologie rénale de la maladie hypertensive est plus que probable. D'ailleurs, en quelques courbes, voici

l'évolution clinique de ce chien (463). (fig. n°25, 26, 27 et 28).



- FIG. n° 25 - - Novembre 1966 - Conservation 6 heures.
Evolution normale des pressions de perfusion.

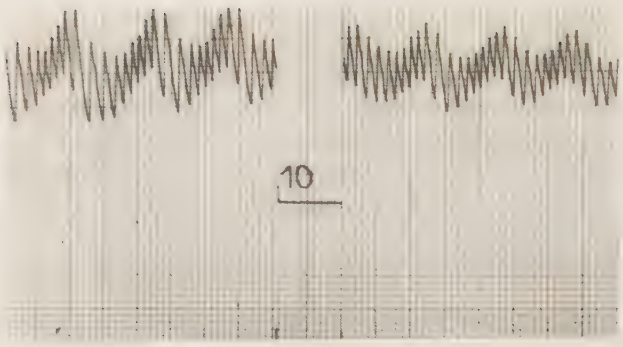


- FIG. n° 26 -

- 15 Décembre 1966 -

Néphrectomie contro-latérale.

Evolution biologique favorable.



- FIG. n° 27 -

- 20 Avril 1967 -

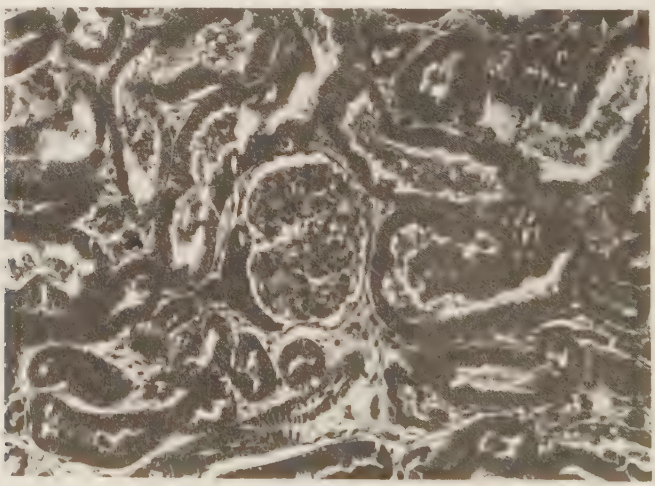
Contrôle de la tension artérielle : 225-230 / 200.

Nous avons aussi mesuré :

l'urée sanguine : 0,4 g/l.
l'urée urinaire : 24,6 g/l.

- 5 Mai 1967 -

Décès de l'animal, par ailleurs aveugle depuis 4 jours. A l'autopsie, il existe une ascite hémorragique discrète, et des infarctus rénaux de petite taille. Le parenchyme est, d'autre part, hypertrophié, les anastomoses sont parfaites. L'examen histologique devait confirmer la présence d'infarctus anciens, et un tissu assez bien conservé, si ce n'est la présence de protéinurie dans les tubes (fig. n°28)

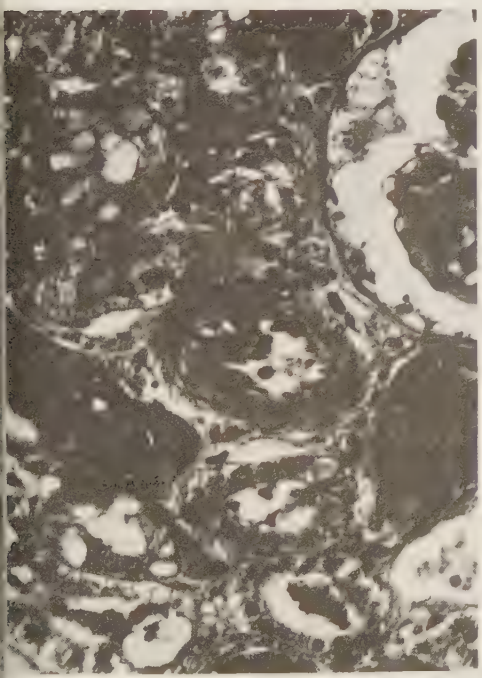


Cette coupe montre une zone de parenchyme bien conservé.

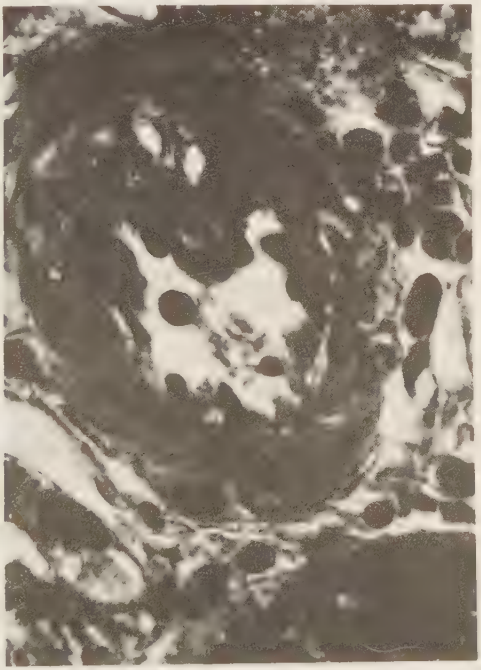
- FIG. n° 28 -

Quant au chien n° 472, son décès est survenu de façon accidentelle, à la suite d'une rixe avec ses congénères; et ce, après 9 mois de survie dans d' excellentes conditions. Contrôlé au 5ème mois post-opératoire, nous avons relevé une diurèse de 600 cc/24h. ; une densité de 1025 ; une urée sanguine de 0,24 g/l.; et une urée urinaire de 23,2g/l. La tension artérielle mesurée à ce moment-là, était de 125/100 mm Hg.

En dépit d'une structure histologique relativement intacte, dans l'ensemble, il existe des plages de lésions tubulaires. (fig. n°29 et 30).



- FIG. n° 29 -



- FIG. n° 30 -

Au moyen grossissement, image d'un tube qui est le siège d'une prolifération cellulaire, bien visible au fort grossissement.

(2) Survies prolongées -

Il ne nous reste, en définitive, que deux chiens vivants, 13 mois après la conservation. Ces animaux sont en parfaite santé. La chienne n°465, a mis bas une portée de quatre chiots, en octobre 1967. Nous ne résistons pas au plaisir de consacrer à cette famille, les honneurs de la photographie (fig. n°31)

- FIG. n° 31 -

Auparavant, en Août 1967, soit 9 mois après la conservation, nous avions procédé à des déterminations de clearances, dont voici les résultats :

-Clearances créatinine théorique, pour 2 reins	47, 5 ml/minute.
-Valeurs trouvées, avec 1 seul rein conservé	38, 7 ml/minute.
-Clearances P. A. H. théorique, pour 2 reins	177 - ml/minute.
-Valeurs trouvées, avec 1 seul rein conservé	175 - ml/minute.

Il semble difficile de pouvoir être plus exigeant à l'égard d'un organe qui a séjourné durant 6 heures hors de l'organisme.

Le dernier animal (n°469), de cette série, survit depuis 13 mois, avec son unique rein préservé. Une semaine après l'autotransplantation (avec né -

phrectomie controlatérale d'emblée), son pouvoir de concentration urinaire atteignait 40 g. d'urée par litre. Le parfait fonctionnement rénal ne s'est jamais démenti par la suite; et, 6 mois après son opération, cet animal a subi une artériographie rénale, par voie rétrograde, qui montre une vascularisation normale du parenchyme (fig. n°32).

- FIG. n° 32 -

En dépit d'une sténose minime sur l'artère, la perméabilité du pédicule et de ses arborisations est parfaite.

Il n'existe, en effet, aucune zone exclue, et les artères pyramidales sont parfaitement opacifiées.

c/ Conclusions -

Le bilan de cette méthode associant durant 6 heures le froid avec des perfusions de solutions salines, à très faible débit, a été positif, puisque quatre chiens sur six, (si l'on excepte la mortalité opératoire précoce) ont survécu de façon prolongée. Nous allons voir combien ces résultats se dégradent, pour peu que l'on tente d'allonger les délais de conservation.

3/ Résultats, après 17 heures -

- 14 reins ont été conservés, avec des perfusions à faible débit, et, sous hypothermie. La durée moyenne de perfusion est de 17 heures. Tous ces reins ont été réimplantés, sauf un seul (le chien étant mort d'accident anesthésique à la suite de la néphrectomie). Cet accident nous a permis d'examiner au microscope, un rein conservé durant 17 heures, sans réimplantation. Sur les coupes, l'on note, avant même que l'organe n'ait regagné son hôte, un début de néphrite épithéliale.

Quoi d'étonnant, dès lors, que les reins remis en place n'aient guère assumé leurs fonctions ?

Cette série, enfin, a été lourdement grevée de complications post-opératoires, puisque 9 chiens sur 13, sont morts de causes extra-rénales. Un tableau récapitule les résultats (fig. n°33).

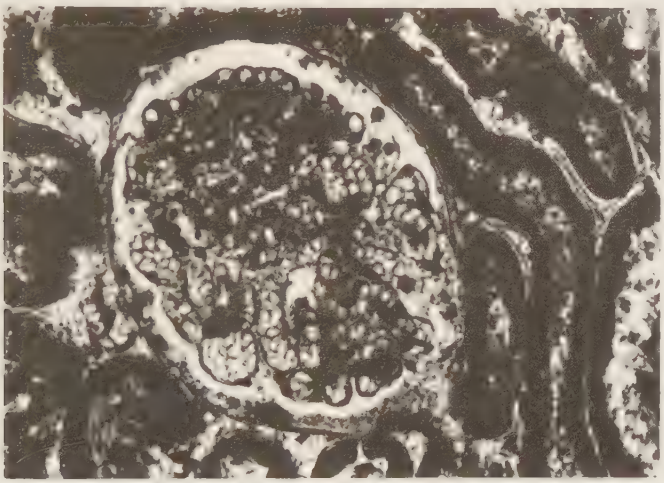
PERFUSIONS A FAIBLE DEBIT. . 17H

N. CHIEN	CONSERVATION	NEPHRECTOMIE D'EMBLEE	MORT POST-OP. PRECOCE	INS RENALE	SURVIE
479	16H 7°	+	3 j INVAGIN.		
481	17H 9°	+	1 j INVAGIN		
483	17H 2°	0	ACC ANEST		
494	17H 8°	+	ACC ANEST		
497	17H 8°	+			48 j
501	17H 7°	+		16 j	
503	17H 6°	0			70 j
504	17H 7°	+	5 j EC TECH		
506	17H15 6°	+	10 j INVAGIN		
507	17H 2°	0	1 j INVAGIN		
510	16H30 6°	+	2 j EC TECH		
512	16H30 6°	+	2 j INVAGIN		
514	17H40 7°	0		5 j	
517	18H 6	0		3 j	

FIG. n°33 -

a/ Les morts -

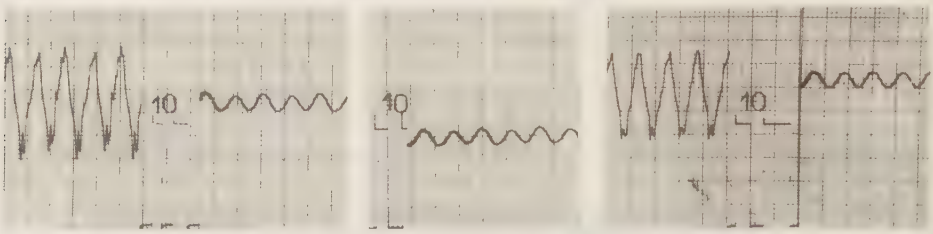
Des 9 chiens qui sont décédés d'accidents post-opératoires précoces, nous ne dirons que peu de choses, cette question ayant été analysée en détail, dans un paragraphe précédent. Notons, cependant, le grand nombre d'invagina-tions. L'examen histologique relève d'ailleurs un minimum de lésions, comme en témoigne cette figure (n°34) où l'on constate une congestion très importante.



- FIG. n°34 -
Rein prélevé chez un animal mort, après 24 heures, d'invagination intestinale.

Enfin, trois fois le rein conservé s'est avéré incapable de maintenir l'animal en vie. L'urémie a emporté ces chiens après 16 jours (501); 6 jours; et 3 jours (517). En ce qui concerne les deux derniers cas, la fonction d'épura-tion a toujours été très médiocre; voire inexistante. Par contre, chez le n°501, la survie a été assurée, durant 16 jours, mais avec un taux d'urée sanguine ,

croissant. Notons que la perfusion avait été très satisfaisante, et, que la pression était demeurée basse (fig. n°35). A la réimplantation, le rein avait bon aspect, et après quelques minutes, la sécrétion urinaire était manifeste.



DEBUT DE PERFUSION — APRES 1 HEURE — APRES 16 HEURES

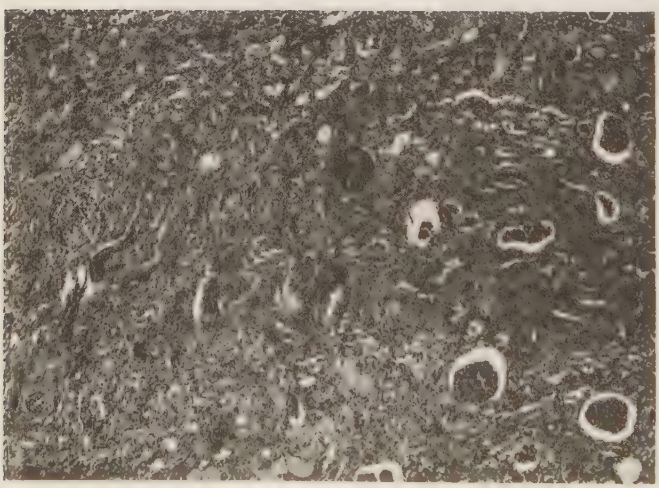
Tension moyenne=1,2 — Moyenne=0,9 — Moyenne=1,3

pH=7,33 — pH=7,75

OSMOLARITE = 300

- FIG. n° 35 -

L'examen histologique a, cependant, montré des lésions très importantes, avec un foyer d'infarctus localisé organisé, et une néphrite épithéliale. (Fig.n°36)



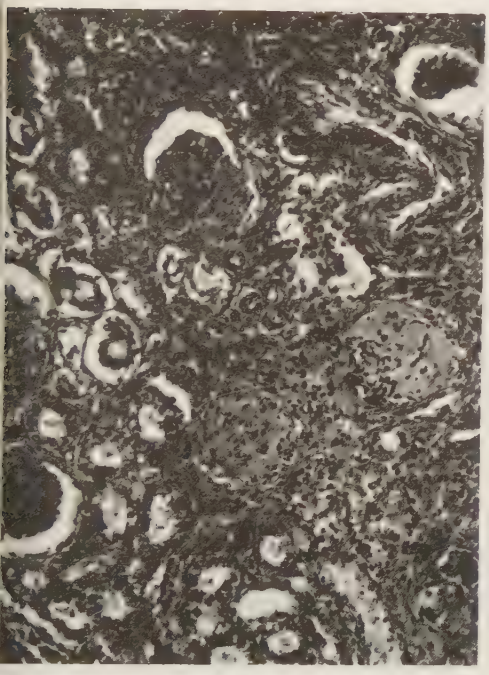
- FIG. n° 36 -

Cette coupe, qui passe en dehors du foyer d'infarctus montre une intense sclérose, une néphrite épithéliale avec disparition presque complète des tubes.

Il existe, en outre, une discrète infiltration cellulaire interstitielle.

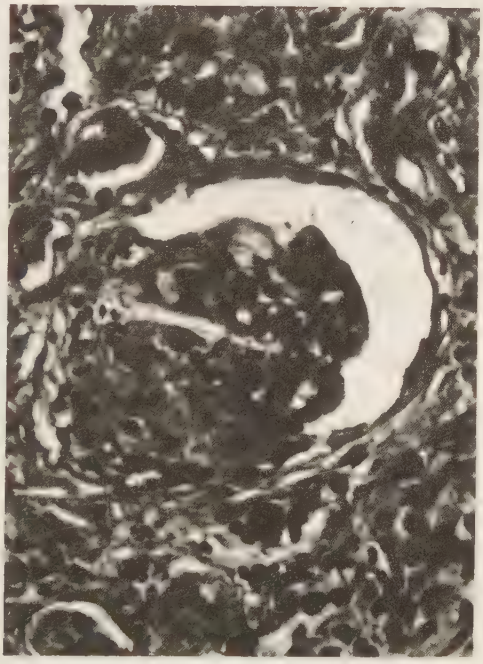
En ce qui concerne le chien n°517, il a subi la néphrectomie secondaire, 4 semaines après la conservation. Il n'a survécu que durant 3 jours.

A l'autopsie, le rein était atrophique, bien que l'artère et la veine eussent été perméables. Les coupes histologiques (fig. n°37 et 38) montrent une sclérose massive, détruisant toutes les structures nobles de l'organe, y compris les glomérules.



- FIG. n° 37 -

Au moyen grossissement, on voit que la sclérose proliférative a déjà détruit deux glomérules.



- FIG. n° 38 -

Au fort grossissement, détail d'un envahissement glomérulaire avancé.

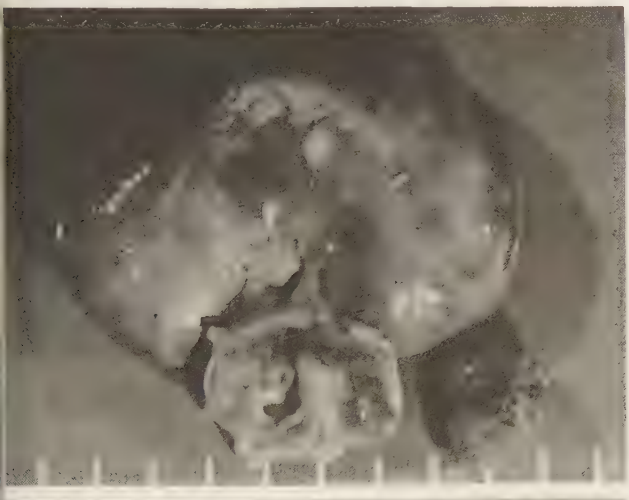
b/ Les Survivants -

Seuls 2 chiens ont survécu, un certain temps, avec leur unique rein conservé. Le premier est mort après deux mois et demi, mais sans avoir jamais récupéré une fonction correcte. L'urée est restée constamment supérieure à 0,70g/l. L'animal a sans cesse maigri, pour terminer cachectique. Il existait une tumeur visible de la fosse iliaque droite, et à l'autopsie, tout le rein était transformé en une énorme poche de pus. Il a été impossible d'analyser quoique ce soit dans cet organe.

Quant au chien n°497, il est décédé au 48ème jour, après avoir retrouvé des fonctions rénales sub-normales. La cause immédiate du décès est un anévrisme développé sur la ligne de suture artérielle. C'est la première complication de ce type que nous ayons observé, et ce après plus de 140 anastomoses artérielles au Nakayama. (FONTAINE JL., ARANTES W., MACK G., GEISERT J., FOUCHER G., et WUYTS JL. -1967.) La perfusion s'était déroulée de façon parfaite, et la tension de perfusion est toujours restée très basse.(fig n°39).

Cliniquement l'animal semblait en bonne santé, mais, brusquement, six semaines après l'intervention, il est devenu aveugle. Sa mort est survenue quelques jours plus tard.

Les constantes biologiques étaient normales ; le taux d'urée sanguine à 0,24 g/l. ; et la seule note discordante était une tension artérielle très élevée 21/15 cm Hg. Ce n'est que lors de l'autopsie, en voyant l'anévrisme en voie de thrombose (fig. n°40) que nous avons eu l'explication des troubles et notamment de l'hypertension artérielle.



- FIG. n° 40 -

- FIG. n° 41 -

Macroscopiquement, l'aspect du rein était cependant sub-normal

Mais la coupe histologique révèla de nombreux foyers d'hémorragie; des micro-abcès ; des infarctus localisés anciens; et, enfin, une néphrité épithéliale aiguë récente (fig. 42).

- FIG. n° 42 -

Cette coupe passe à travers un infarctus. Les tubes sont presque totalement détruits. Il existe une infiltration hématique de toute cette plage.

L'origine microbienne de la lésion artérielle semble devoir être retenue, comme le suggèrent les foyers d'infection intra-parenchymateux.

c/ Conclusions -

Cette série de perfusions au froid, avec un débit de 5 cc/minute, durant 17 heures, s'est donc montrée très décevante : en premier lieu, vu l'importance de la mortalité imputable à l'acte opératoire ; en second lieu, en raison du peu de succès de la méthode, comme moyen de conservation. Il semble bien, en effet, qu'il faille attribuer à la méthode elle-même, ces échecs ; puis-

que le rein, simplement perfusé, et, sans avoir été réimplanté, présente, après 17 heures, des lésions microscopiquement décelables.

C/ - CONCLUSION -

En somme, ces trois séries, faites au froid, nous ont confirmé que cet agent physique est un relativement bon moyen de protection pour les reins, pourvu que l'on ne dépasse pas 6 à 7 heures. Il n'y a pas de différence significative, lorsqu'il s'agit de périodes brèves, entre les organes perfusés ou non. Par contre, à 17 heures, la réfrigération s'avère incapable de ménager la fonction, de façon correcte, même en y associant une perfusion très lente.

Ayant donc mesuré les limites de l'hypothermie, nous avons tenté d'aborder le problème de la conservation par une autre méthode ; et c'est ce qui nous a amenés à pratiquer des perfusions de sang.

-
-_-

- II - PERFUSIONS DE SANG -

En parcourant la littérature consacrée à ce sujet, on est bien vite persuadé que les perfusions sanguine d'organes isolés posent, encore à l'heure actuelle, un grand nombre de problèmes. Les difficultés, que nous pressentions nous ont amenés à effectuer deux séries d'expériences. Dans la première, nous avons perfusé 28 reins de Porc, pour mettre au point le circuit; sept reins de chien font l'objet de la seconde. Aucun de ces reins n'a été réimplanté.

A/ - PERFUSIONS DE REINS DE PORC -

L'essentiel de l'étude consacrée aux reins de porc a fait l'objet d'une communication de J. GEISERT, G. MACK, J. L. WUYTS & J. L. FONTAINE, parue dans les "Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie", en janvier 1967.

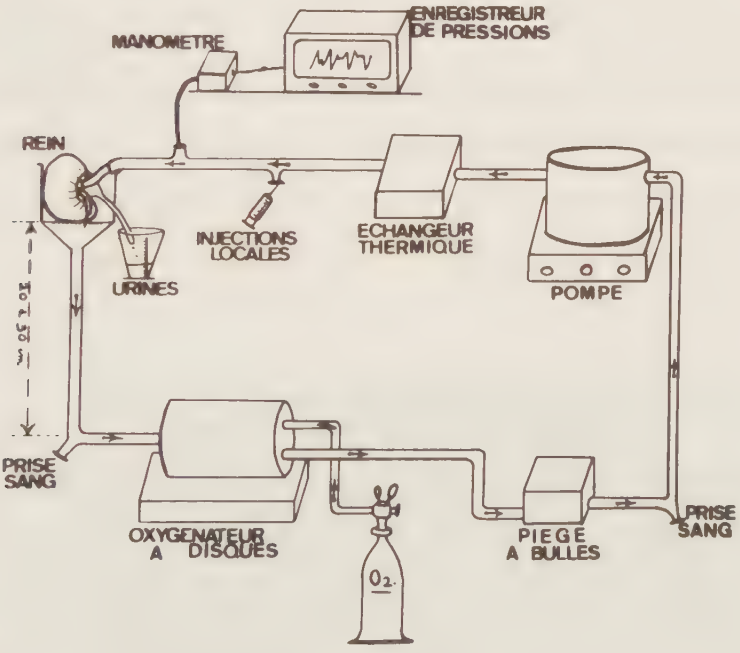
Ces perfusions ont été réalisées dans le double but, de nous permettre de nous familiariser avec les problèmes de perfusion de sang, d'une part ; et, d'autre part, de voir quelles étaient les possibilités de survie de l'organe isolé dans ces conditions. Nous avons pu obtenir, aux Abattoirs de Strasbourg, des reins prélevés dans des conditions standards, ainsi qu'une quantité suffisante de sang autologue.

1/ Technique -

a/ Matériel -

-28 reins de porc ont été ramenés au laboratoire, dans des délais ne dépassant pas 15 minutes. Environ 50 % de ces organes ont subi, immédiatement, un lavage avec du sérum hépariné, ainsi qu'une réfrigération de surface. Pour les autres reins, aucune précaution spéciale n'a été prise. Ces deux manières d'agir n'ont pas influencé les résultats.

b/ Circuit de perfusion - (Fig. n°43)



-FIG. n° 43 -

Il comprend une pompe à galets, de type Sogreah ; un oxygénateur à

disques, qui tient lieu aussi de réservoir, dérivé du modèle de Kay-Gross ; et, un échangeur thermique. Il s'agit d'un circuit ouvert, le retour veineux se fait par simple gravité, la veine s'écoule librement. Une tuyauterie en Tygon silicoonée relie les différents éléments de ce système.

Le rein est raccordé au circuit par une canule artérielle ; l'uretère est cathétérisé ; le circuit est rempli de 750 à 2000 cc de sang autologue, héparinné et purgé de toutes les bulles d'air. La pression est enregistrée en continu sur un électromanomètre Elema - Schonander, type Mingograph. Le débit de la perfusion est réglé de façon à obtenir une tension de cette perfusion, aussi voisine que possible de la tension artérielle physiologique. Des prises de sang sont régulièrement effectuées, aux fins d'examen de l'urée ; de l'hématocrité ; des électrolytes ; du pH ; de l'hémoglobine ; et du fer sérique. Les urines sont soigneusement recueillies et l'on y analyse l'urée et les électrolytes. Tous ces reins ont fait l'objet d'examens histologiques.

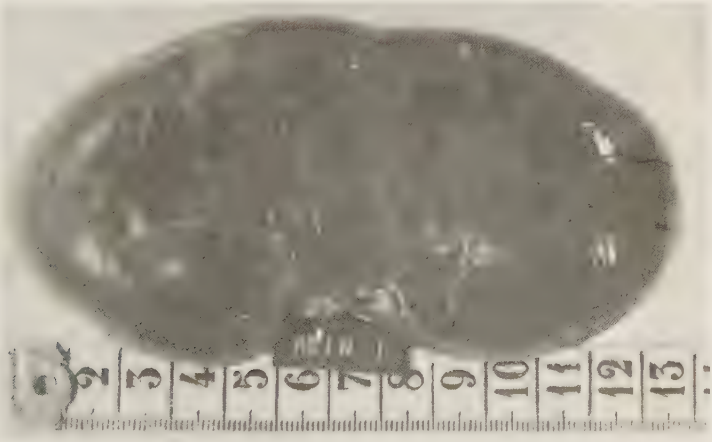
2/ Résultats -

a/ Comportement global du rein perfusé -

Nos résultats sont assez médiocres, aussi bien en ce qui concerne le débit que la durée de la perfusion. Si l'on veut, en effet, maintenir la tension artérielle aux environs de 10 cm Hg, la quantité de sang perfusé n'excède pas 0,20 cc/g/minute ; soit environ vingt fois moins que la valeur théorique normale. Enfin, malgré cette réduction très importante, les chiffres tensionnels s'élèvent, après une durée variable n'excédant pas 7 heures. (Fig. 44).

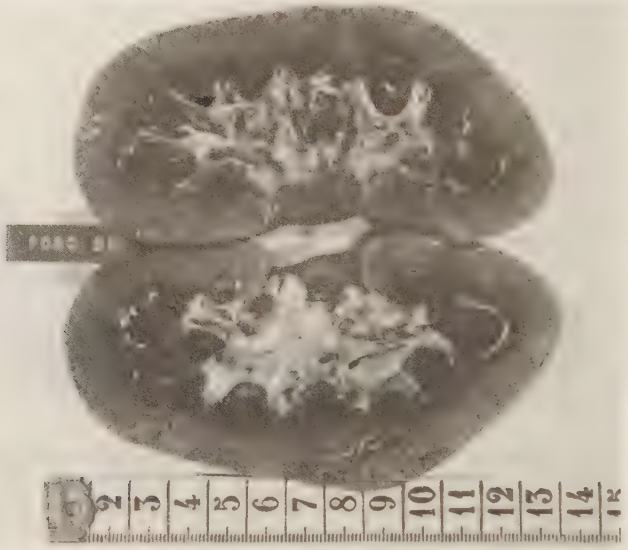
- FIG. n°44 -

La quantité d'urines émises est très faible et elles deviennent rapidement hémorragiques, quand la tension croît. Le parallélisme entre les altérations morphologiques et la dégradation fonctionnelle de la préparation est évident . Macroscopiquement, il existe une très forte augmentation pondérale (moyenne 160 g. avant, et 260 g. après perfusion); un oedème important; (Fig. n°45);



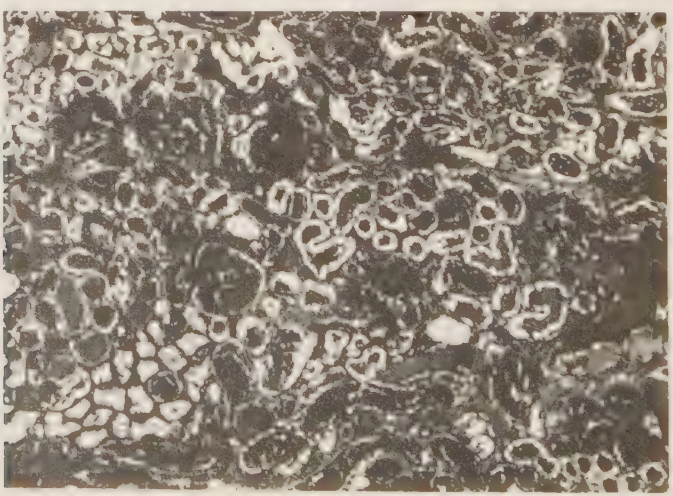
- FIG. n°45 -

et une congestion intense de la médullaire ; alors que la corticale semble ex - sangue. (Fig. n°46).



- FIG. n° 46 -

Histologiquement, on retrouve des ruptures glomérulaires une turgescence artériolaire corticale ; et une forte hyperhémie médullaire. La structure tubulaire est relativement bien conservée. (Fig. n°47).



- FIG. n° 47 -

b/ De l'influence de quelques facteurs -

(1) Durée d'ischémie -

Pratiquement, il est impossible de mettre le rein sous perfusion; dans un délai inférieur à 15 à 20 minutes. Ce délai nous est imposé par les conditions matérielles dans lesquelles nous nous trouvions. Bien que le facteur temps joue un rôle essentiel, pourvu que l'on reste en deça de 30 minutes, la tolérance est bonne, quelles que soient les conditions de prélèvement. Au-delà de la demi-heure, l'échec est certain. Notre moyenne s'établit à 24 minutes.

(2) Volume et composition du perfusat -

Comme le note déjà KESTENS (1964), à propos des perfusions de foie isolé, il existe un volume optimum pour un circuit considéré. Pour le montage que nous avions réalisé, ce volume était de 800 cc de sang pur hépariné. Le fait d'ajouter du sang, en cours de perfusion, voire de remplacer tout le perfusat par du sang frais, n'a fait qu'aggraver la situation. L'hémodilution de moitié, par adjonction de Dextran à bas poids moléculaire, type Rhéomacrodex, ne change en rien la marche de l'expérience. L'hémolyse est toujours restée très faible, durant le temps de perfusion considéré, et ne permet pas d'expliquer la dégradation progressive de la préparation.

(3) La température -

Son influence n'est guère déterminante lors du prélèvement. Encore faut-il remarquer que le procédé de surface utilisé n'est pas très efficace pour un organe de la taille d'un rein de porc. Par la suite, le fait que la température soit fixée à 20 ou 36° n'entraîne pas de différence dans le déroulement des événements.

(4) Le pH -

Comme toujours, en matière de survie, il s'agit là d'une constante fondamentale. Ce fait apparaît clairement au cours de nos perfusions dont la tension se maintient en plateau durant 2 à 3 heures (correspondant à un pH physiologique). Par la suite, s'installe une hausse tensionnelle qui s'accompagne d'une modification de l'équilibre acido-basique dans le sens d'une alcalose. Quelles que soient les relations effectives qui existent entre l'élévation des pressions et le virage du pH dans la zone basique, il est probable que ce n'est, là, qu'un des aspects du problème. D'autres mécanismes doivent être évoqués, comme le suggèrent les régulations du pH, et l'utilisation de certaines drogues...

(5) Les drogues -

Différentes substances ont, en effet, été utilisées. Certaines d'entre-elles, tel le nicyl, la papavérine, la chlorpromazine, la prométhazine, n'ont eu aucun effet sur la perfusion. Seule, la lignocaïne, à des doses très importantes, a eu une action spectaculaire, mais, hélas, temporaire sur la pression. Ce médicament abaisse de façon notable la résistance à l'écoulement. Il a permis ainsi de prolonger la conservation jusqu'à 7 heures. Mais l'action favorable de la lignocaïne ne se manifeste que si elle est administrée précocément, vers la 3ème heure, et avant que la tension ne s'élève. Une fois, en effet, que le mécanisme déterminant l'augmentation de la résistance est déclanché, il semble que ce phénomène soit irréversible.

3/ Discussion -

Ces 28 perfusions de reins de porc ont été réalisées dans des condi-

tions expérimentales constantes, en ce qui concerne le mode de prélèvement,et le matériel utilisé. Nous n'avons pas noté de différence sensible des résultats pour les 15 reins refroidis à 20°, par rapport aux 13 autres maintenus à 36°. Trois phases peuvent être nettement individualisées :

a / Dans l'immédiat, il a toujours été impossible de perfuser la préparation avec du sang pur, à débit physiologique. Il existe donc d'emblée une importante résistance à l'écoulement; résistance, parfois si forte, que la poursuite de l'expérience a été impraticable. L'ischémie initiale doit, sans aucun doute, être tenue pour partiellement responsable de l'altération fonctionnelle du début. Mais, A. NIZET, Y. CUYPERS, C. MASSILON & S. LAMBERT (1957) pensent que le sang hépariné, qui a séjourné hors de l'organisme, contient des substances vasoconstrictrices. Selon l'équipe liégeoise, en effet, ces principes ne seraient détoxiqués au niveau du parenchyme rénal que dans un bref délai après la néphrectomie.

b / La seconde phase est marquée par un " stedy state " durant lequel s'établit un certain équilibre entre les différents éléments en présence. Cette période peut atteindre quelques heures durant lesquelles la préparation survit de façon à peu près satisfaisante. Le débit n'est,certes, pas plus important ; mais la résistance à l'écoulement n'augmente pas.

c / La dernière période, enfin, se caractérise par une dégradation progressive de la perfusion. La pression augmente rapidement ; les urines de-

viennent hématuriques et l'équilibre biologique du perfusat est profondément altéré. Nous assistons, là, à l'aboutissement de désordres plus ou moins latents, et plus ou moins bien tolérés au cours de la période précédente. Les modifications du pH ; le faible débit, dès le début ; et l'augmentation progressive de la résistance à l'écoulement, entraînent une dégradation du parenchyme, bientôt incompatible avec sa survie. La pullulation microbienne, qui existe après plusieurs heures de conservation, n'est sans doute pas étrangère aux perturbations fonctionnelles.

C'est donc toujours sur le même mode que s'altère le rein de porc perfusé avec du sang. Bien que cette série se soit soldée par de constants échecs, la séquence que nous avons analysée nous a paru assez remarquable par la régularité avec laquelle elle se retrouve.

4/ Conclusions -

Somme toute, ces perfusions soulèvent plus de problèmes qu'elles n'en résolvent. Cependant, cette étape expérimentale nous a permis de nous familiariser avec les méthodes et avec le matériel. Certaines améliorations peuvent être apportées en particulier dans le domaine de la régulation du pH; de la protection contre les germes. Enfin, sur le plan technique, une pompe à débit systolique devrait permettre d'établir un régime circulatoire plus physiologique. Quoiqu'il en soit, nous avons pu aborder les perfusions de reins de chiens, après avoir accompli un "rodage" sur cet excellent banc d'essai fourni par les reins de porc.

B/ - PERFUSIONS DE REINS DE CHIEN -

Avec l'expérience acquise au cours des perfusions de reins de porc, nous avons entrepris une courte série de perfusions de reins de chien. Elles ont été réalisées avec le circuit, dont nous avons parlé précédemment.

/ Technique -

a/ Matériel -

- 7 reins de chien ont été prélevés, et rapidement branchés sur l'appareil.

b/ Circuit -

Le schéma général est le même que celui représenté page 105, figure n°43. La seule modification apportée est l'adjonction d'une bonbonne de carbogène, permettant d'enrichir le mélange gazeux en CO_2, si besoin. En même temps que l'on pratique la néphrectomie, 350 à 500 cc du sang de l'animal sont recueillis sur héparine. Le système coeur-poumon sera alimenté avec ce sang, plus ou moins dilué selon le cas. L'artère est canulée et l'uretère cathétérisé, tandis que la veine est laissée libre. Les dosages biologiques, dans le perfusat et les urines, sont effectués à intervalles réguliers. La tension est enregistrée en continu sur un électromanomètre.

2/ Résultats -

Considérées sur le seul plan de la durée de perfusion, ces expériences faites avec les reins de chien ne sont pas plus encourageantes que la série effectuée avec les reins de porc. Mais, un optimisme modéré semble permis pour peu que l'on analyse les résultats.

a/ Comportement global du rein de chien perfusé -

D'emblée la résistance à l'écoulement est modérée, et le débit enregistré est très supérieur à celui obtenu lors des perfusions chez le porc. D'autre part, la fin de l'expérience est marquée par une hémolyse croissante. Ce n'est que secondairement que la hausse tensionnelle est enregistrée. Enfin, il existe toujours une diurèse très appréciable; voire abondante. Ces 3 faits méritent quelque développement.

(1) Débit -

Jamais nous n'avons noté de débit aussi faible que pour les reins de porc. Si, dans un cas, la tension a été d'emblée élevée, il fut cependant possible d'obtenir un flot sanguin de 60 cc/minute. Dans la plupart de nos expériences, le débit varie entre 1 et 3 cc/minute /gramme de rein. Ces chiffres sont dix à quinze fois supérieurs à ceux enregistrés pour le porc.

(2) Diurèse -

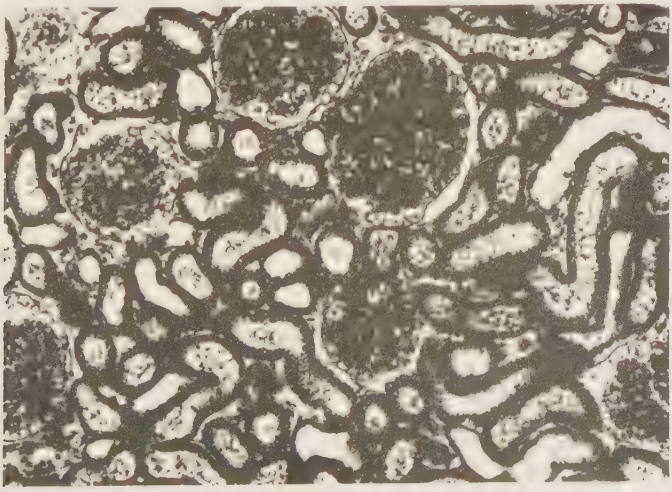
Celle-ci a toujours été correcte ; allant dans un cas jusqu'à 2 litres pour une perfusion de 6 heures. La composition et la densité du liquide recueilli sont assez éloignées de celles des urines normales ; mais, il y a là une preuve que le rein présente un degré d'activité non négligeable.

(3) L'hémolyse -

Ce phénomène a constamment été observé après quelques heures de perfusion. La fragilité des hématies canines est bien connue, et nous avons pu vérifier, aux dépens de nos reins perfusés, la véracité de cette assertion. L'hémolyse entraîne bientôt une hématurie macroscopique; suivie elle-même, à brève échéance, par une hausse tensionnelle marquant la fin de la conservation.

(4) Morphologie -

Dans la plupart des cas, les reins avaient un aspect, une consistance, et une coloration normales. En outre, aussi longtemps que le circuit fonctionnait correctement, l'on pouvait voir l'organe battre au rythme pulsatile de la pompe. Le gain pondéral était en moyenne de 23 %. Quant aux coupes histologiques elles ont montré une relativement bonne conservation des structures essentielles; mais avec une congestion artériolo-capillaire très intense ; ainsi qu'un léger oedème interstitiel (Fig. n°48).



- FIG. n° 48 - Rein perfusé au sang. - Il n'y a pas de plages d'hémorragie.

b/ Analyse de quelques facteurs -

(1) Durée d'ischémie -

La durée moyenne de l'anoxie était très brève, puisqu'elle s'est élevée à 7 minutes et 30 secondes. Nous étions donc très au-dessous des délais critiques. Le dommage subi par le parenchyme, durant ce bref intervalle, est négligeable.

(2) Composition du perfusat -

Tous nos reins, sauf un seul, ont été perfusés par du sang autologue hépariné et dilué. Dans deux cas, le sang était étendu d'une fois son volume de solution saline, comprenant du Dextran ; et, dans quatre cas, c'est de deux fois son volume, que le sang fut dilué. L'hématocrite a, ainsi, été abaissé jusqu'à 14 %. Chaque fois, nous avons ajouté 30 à 120 mg d' E. D. T. A. calcique (Complexon III) dans le but d'éviter les phénomènes de coagulation, comme ce fut le cas avec l'héparine seule. Au départ, le pH variait entre 7, 36 et 7, 50. La seule préparation effectuée avec du sang pur ne s'est jamais laissée perfuser correctement, en raison de l'intense résistance interne. Enfin, les liquides de dilution utilisés, comprenaient des solutions salées, équilibrées, ainsi que du Dextran. Notons, pour terminer, que le fait d'ajouter une drogue, du sang, ou tout autre liquide, à la masse circulante, entraîne une rapide élévation tensionnelle. Un tel phénomène s'était déjà manifesté, lors de l'expérimentation sur les porcs.

(3) Diurèse -

Le volume d'urines émises a toujours été satisfaisant. La sécrétion rénale, sous circulation artificielle, est, cependant, variable d'une expérience à l'autre ; mais, aussi, d'un instant à l'autre, au cours de la même perfusion. La quantité d'urines recueillies a donc oscillé , en moyenne, entre 0, 8 et 4 cc / minute. Il a même été possible d'obtenir une sécrétion de 6 cc/ minute. Ceci entraîne une baisse de niveau dans le réservoir et nous avons donc réincorporé le filtrat au perfusat. D'ailleurs, la composition des urines sécrétées lors d'une perfusion est très voisine de celle du sang dilué. Les concentrations semblent, toutefois, légèrement meilleures en début de la perfusion Cependant, la capacité d'excrétion du rein perfusé, quelle que soit la qualité de la préparation, reste toujours très faible.

(4) La température -

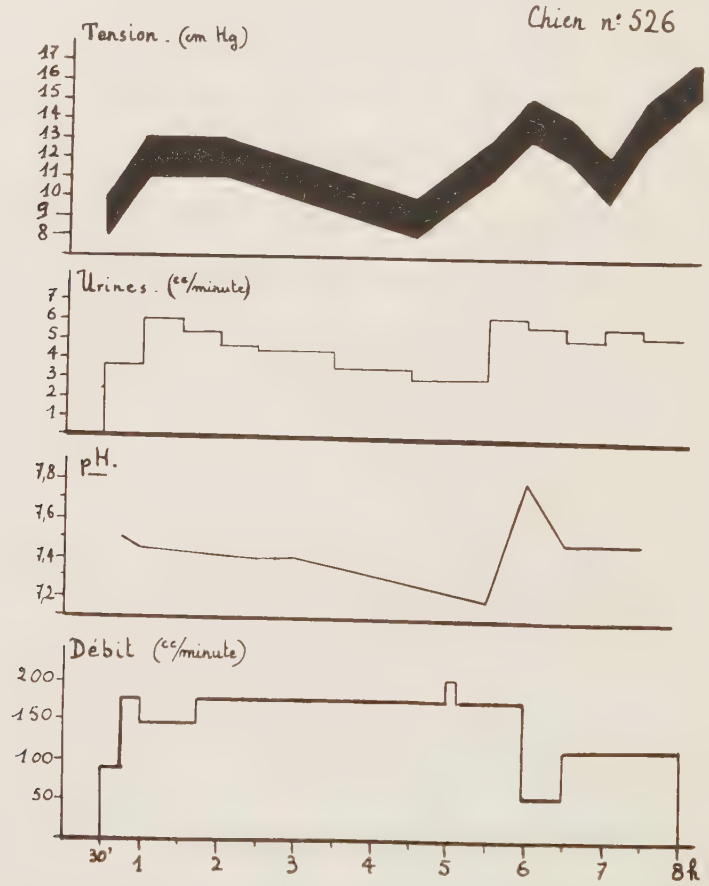
Les variations thermiques ont été minimes, et se situent aux environs de 34 °.

(5) Le pH -

L' étude menée sur les reins de porc, nous avait déjà montré une alcalinisation progressive. Cette modification du pH nous a incités à brancher, en dérivation sur le circuit gazeux, une bonbonne de carbogène. Les variations de pH, dont l'influence sur la pression est évidente, ont pu être

corrigées par le simple jeu d'une faible adjonction de CO_2 (Fig. n°49).

Tant que le pH reste en équilibre, à des valeurs physiologiques subnormales, tout se passe bien et la stabilité tensionnelle s'établit à un niveau, très acceptable, et voisin, somme toute, des valeurs que l'on peut observer in vivo.



- FIG. n° 49 -

Les variations du pH, et de la tension, sont, grosso modo, superposables.

3/ Discussion -

Cette série est trop restreinte pour permettre de tirer des conclusions définitives. Cependant, il est possible de dégager une impression d'ensemble, où trois faits dominent.

a / Contrairement aux perfusions de reins de porc, nous avons pu obtenir un débit correct en début de perfusion. Sans atteindre le flot physiologique il a été possible, dans certains cas, de perfuser le rein jusqu'à une valeur approchant de la normale, tout en maintenant une tension basse, et ceci, pendant plusieurs heures.

b / La diurèse a toujours été notable, allant parfois jusqu'à la polyurie. Certes, le liquide recueilli ne correspond qu'à un ultra-filtrat de la solution de perfusion ; mais, cet ultra-filtrat est le témoignage, non seulement que le rein survit, mais qu'il est, de surcroît, capable de fournir un certain travail.

c / Enfin, si la durée de la perfusion fut limitée, c'est plus en raison d'une altération du sang que du rein. En effet, vers la 2ème à la 3ème heure, on note l'apparition d'une hémolyse qui se traduit par une hématurie macroscopique, qui va augmenter rapidement. Ce phénomène est resté discret avec le sang de porc. Le sang de chien, par contre, est, particulièrement fragile à cet égard, et bien des auteurs ont déjà noté cette fâcheuse tendance hémorragique. Afin d'éviter ce phénomène, il faudrait travailler en hypertonie comme le préconisent R. B. GILSDORF & Coll. (1965).

4 / Conclusion -

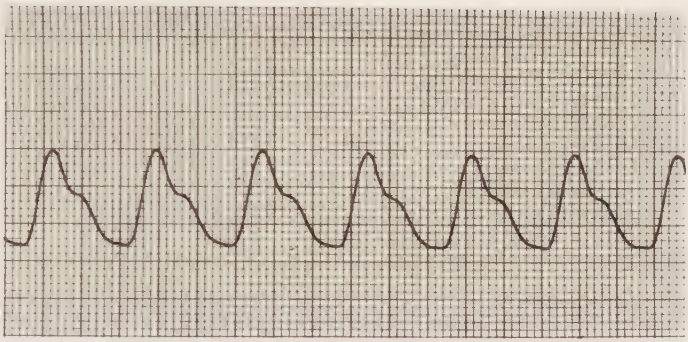
S'il est impossible de parler de succès, il est cependant réconfortant de voir que le débit est bon, que la sécrétion rénale est importante, et que la tension n'augmente qu'après l'apparition de l'hémolyse. Qualitativement, donc, ces perfusions sont relativement satisfaisantes. Une maîtrise plus parfaite de la technique devrait permettre d'allonger considérablement les durées de perfusion.

C / - CONCLUSION -

Les perfusions, avec du sang dilué ou non, ont, en définitive, soulevé plus de problèmes qu'elles n'en ont résolu. Néanmoins, elles nous ont permis de constater qu'il était possible de réaliser des préparations atteignant un débit presque physiologique, durant plusieures heures, avec une production urinaire quantitativement, sinon qualitativement, satisfaisantes.

Les nombreux aléas rencontrés au cours de ces deux séries sont dus pour une part, à la fragilité du tissu rénal ou du sang. Ces conditions paraissent difficiles à modifier expérimentalement. Par contre, des améliorations peuvent être obtenues dans le domaine du matériel utilisé pour réaliser le circuit coeur-poumon. C'est ainsi que l'utilisation d'un oxygénateur à membrane, diminuant les traumatismes, doit limiter la destruction des hématies. Enfin, il

est possible d'obtenir des pompes à débit systolique, très voisin d'une pulsation artérielle normale (Fig. n°50).



- FIG. n°50 -
Courbe de pulsations, obtenues avec une pompe à débit systolique.

L'alternance systolo-diastolique, aussi proche que possible de la séquence physiologique joue certainement un rôle important quoique encore obscur dans la conservation d'un organe perfusé.

-
- -
-

- III - FROID ET APPORT SELECTIF -

L'hypothermie seule, ou associée à des perfusions lentes, nous a procuré certains succès dans des tentatives de conservation n'ayant pas dépassé 6 à 8 heures. Les perfusions de sang, en tant que moyen de conservation, sont séduisantes, sur le plan théorique, mais de réalisation hasardeuse, comme nous l'avons vu. Il nous restait à voir les effets de l'oxygénation hyperbare (O H B) dont de nombreux travaux relataient les bienfaits, en matière de stockage d'organes. Avant de nous lancer dans la conservation suivie de réimplantation, nous avons consacré quelques reins à l'étude biologique du séjour d'organes en OHB, à différentes pressions. Ce n'est que par la suite, que l'on a réimplanté des reins préservés, durant 6 heures, puis 24 heures, en oxygène sous pression.

A/ - O H B -

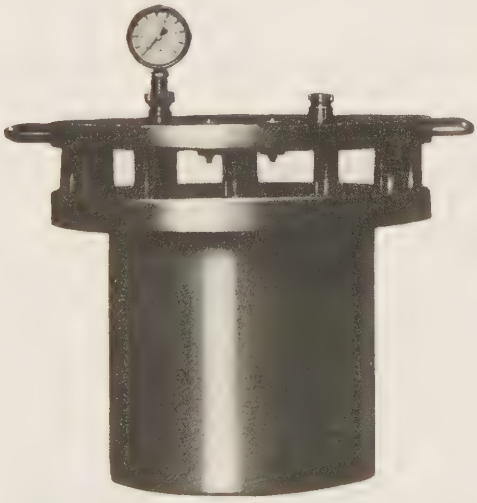
1/ Définition -

L'oxygénation hyperbare désigne l'emploi de l'oxygène pur, administré à une pression plus élevée que la pression barométrique (760 mm Hg), qui correspond à une atmosphère absolue (1 ATA). Le but consiste à corriger l'anoxie tissulaire de quelqu'origine quelle soit. Le principe repose sur la loi de Henry, stipulant que la solubilité des gaz dans le sang est directement proportionnelle à la pression de ce gaz au niveau des alvéoles. Ce qui est vrai pour le sang, ne pouvait manquer de l'être également pour les autres tissus. De là,

la vague extraordinaire que connut la méthode au cours de ces dernières années. L'idée d'utiliser l'oxygène en surpression aux fins de conservations d' organes revient à LILLEHEI et son groupe, qui firent les premières tentatives en 1963 1964.

2/ Réalisation -

Pour pouvoir disposer d'oxygène sous forte pression, il faut posséder une chambre hyperbare étanche (ce qui est coûteux) pour les traitements globaux. Nous avons disposé, pour notre expérimentation, d'un petit caisson d'une capacité de 40 litres (Fig. n°51).



- FIG. n° 51 -

Caisson d'oxygénation hyperbare utilisé pour la conservation des reins.

Cet appareil a été construit pour le Laboratoire Leriche par la Société de l'Oxygène liquide.

Il s'agit d'un cylindre d'acier inoxydable, fermé par un couvercle de même métal, et solidement arrimé par 12 gros écrous en laiton. L'étanchéité est assurée par un joint en téflon. Le couvercle est, en outre, muni d'une entrée pour mise sous pression, et d'une sortie permettant l'adaptation d'un manomètre ou d'un débitmètre, pour la décompression lente. Deux orifices laissent passer les cables qui peuvent être reliés à des micro-électrodes pour mesurer le pH, la pO_2, la pCO_2, ou à un thermocouple. Cet appareil peut supporter des pressions de l'ordre de 12 ATA. Ses avantages résident dans sa simplicité, sa maniabilité, permettant aisément de le transporter dans une chambre froide, et, enfin, son prix de revient modeste.

3/ Etude préliminaire : les dosages biologiques -

Le principe de la conservation associant l'hypothermie à l'OHB, est séduisant. En effet, le froid abaisse la consommation d'oxygène, tandis que l'augmentation de pression du gaz le fournit en quantité suffisante. Mais, en définitive, l'on est encore assez ignorant quant aux modes d'action -si action il y a- de l'oxygène en surpression sur un organe isolé. Nous avons donc tenté de savoir, du point de vue purement biologique, ce qui se passait durant un tel type de conservation.

a/ Matériel et méthodes -

La technique, que nous avons utilisée, était très voisine de celle rap-

portée par RASSAT et HAXHE (1967). Les reins étaient prélevés, puis, rapidement lavés, par 500 cc de liquide de Ringer, modifié selon la formule citée page 79. et réfrigérés à 4 °. Environ 15 à 20 cc de cette solution étaient emprisonnés dans le rein par clampage veineux, puis artériel. L'organe était déposé dans une cupule où il baignait dans le perfusat ; le tout placé dans le caisson où l'on avait mis, au préalable, un tube à essais contenant 20 cc de la solution de Ringer, destinés à servir de liquide témoin.

La mise sous pression d'O_2 était ensuite portée jusqu'à 3 ou 8 ATA, selon les cas, et le tout, conservé à la glacière pendant 24 heures. Nous avions donc :

- 1 tube témoin de la solution ;
- 1 cupule contenant le liquide extra-rénal, mais en contact avec l'organe ;
- le liquide trappé dans l'arbre vasculaire constituant le liquide intra-rénal.

b/ Résultats -

Après 24 heures de séjour en glacière, le caisson est décomprimé progressivement. Le tube témoin, ainsi que le liquide extra rénal, sont analysés. Quant au liquide intra-rénal, nous avons eu les plus grandes difficultés à extraire du parenchyme quelques cc pour les dosages. Après 24 heures, en effet, toute la solution emprisonnée dans le rein a diffusé. Nous avons tenté, comme le suggèrent HAXHE et RASSAT, de laisser la canule avec un bout de tubu-

lure en place sur l'artère, pour avoir une réserve de liquide, mais, les résultats obtenus ne correspondent jamais aux dosages effectués sur le liquide ayant séjourné au sein même du parenchyme. Il n'en est donc pas fait mention dans les résultats portés dans le tableau ci-dessous (fig. n°52).

DOSAGES BIOLOGIQUES APRES CONSERVATION

24H EN O H B A 3 ET 8 ATA

IONS	O H B	LIQUIDE TEMOIN	LIQUIDE EXTRA	LIQUIDE INTRA
K	3 ATA	0 93	8 75	17.65
	8 "	0.88	5 34	12.68
NA	3 "	156	146	138
	8 "	154	146	130
CL	3 "	123	123	117
	8 "	114	114	113
AC LACTIQUE	3 "	0	0	48.4 *
	8 "	0	0	49.6 *
pH	3 "	7.6	7.4	7.1
	8 "	7.6	7.5	7.3

- FIG. n°52 - NA, K, CL } EXPRIMES EN MEq. * CHIFFRES EXPRIMES EN MG. DE LACTATE %.

Les chiffres représentent la moyenne de plusieurs dosages. Deux séries ont été faites : l'une sous 3 ATA, l'autre sous 8 ATA. Le Cl, Na, K, l'acide lactique, et le pH, ont été ainsi dosés dans les trois compartiments.

Il existe, après 24 heures, une augmentation très importante du potassium, aussi bien dans le liquide extra, qu'intra-rénal. Cette élévation est moins accentuée à 8 ATA, que si la pression n'atteint que 3 kg.

Les mouvements du Na, au contraire, sont inversés, puisque la teneur de cet électrolyte est moindre au sein du parenchyme que dans le liquide témoin

Il n'y a pas de différence significative selon la pression appliquée.

Le chlore est peu influencé par le séjour en OHB.

Le fait le plus marquant est, sans conteste, l'apparition d'acide lactique en très grande quantité au sein du parenchyme conservé. Nous n'avons noté aucune différence, selon que la pression soit très élevée, ou, au contraire, modérée.

Le pH, enfin, baisse régulièrement après 24 heures de conservation, et l'acidité est maximum dans le rein.

Pour en terminer avec les résultats, disons, enfin, que l'aspect du rein était parfait, tant sur le plan macroscopique, qu'histologique.

c/ Commentaires -

Que peut-on conclure de ces résultats ? L'augmentation du K dans les liquides extra- et surtout intra-rénal traduit, sans conteste, une fuite cellulaire de cet électrolyte. Il ne semble pas que cette fuite potassique soit la traduction d'une destruction cellulaire, puisque, morphologiquement, les reins sont indemnes de lésions. Mais cette modification est le témoin d'une souffrance cellulaire intense, qui ne semble que faiblement enrayée par l'augmentation de la pression. Le Na, lui, rentre des les cellules, suivant en cela le mouvement inverse du K, ion qui, lui est compétitif.

Mais, les deux paramètres les plus intéressants sont le pH et l'acide lactique. Cette apparition de lactates, en effet, surprend chez un organe qui est hyperoxygéné, puisque c'est là le témoin d'un métabolisme anaérobie. Dès lors, il n'y a plus que deux alternatives : ou bien l'oxygène fourni en excès ne pénètre pas bien dans l'organe, ou bien cet oxygène ne peut être utilisé sous la forme d'

oxygène "minéral". La première alternative semble infirmée par l'absence de modification si la pression s'accroît. La seconde, au contraire, laisserait supposer que l'oxygène ne peut être consommé. Il n'est pas impossible qu'il y ait, durant le séjour in vitro, un blocage de l'équipement enzymatique de la cellule. Ce blocage aboutirait, en somme, à une anoxie intra-cellulaire par incapacité à métaboliser l'oxygène extra-cellulaire. La perméabilité de la membrane se trouve, également modifiée ; et ceci, sans doute, en partie à cause des modifications du pH. La production importante d'acide lactique est, en grande partie, responsable de cette augmentation d'ions H^+. Mais, il entre, sans conteste, dans la baisse du pH, d'autres acides organiques -dont l'acide pyruvique-. Quoiqu' il en soit, l'organe in vitro accuse une souffrance, dont la baisse de pH et l'accroissement des métabolites acides ne constituent qu'un témoin.

d/ Conclusions -

Au terme de cette étude, on ne peut s'empêcher d'un certain pessimisme à l'égard de l'oxygénation comme moyen de protection. Il existe, entre la morphologie et la fonction, un monde, comme le montrent les résultats des dosages biologiques. La bifurcation du métabolisme cellulaire vers la voie de l'anaérobiose constitue un symptôme alarmant pour l'avenir du rein conservé en hypertension d'oxygène. Mais, comme, en définitive, c'est la clinique qui tranche, nous avons passé à l'étape suivante, qui devait logiquement nous amener à réimplanter des reins conservés en OHB.

4/ Conservation durant 6 heures, en OHB. -

Que ce soit au froid seul ou associé à des perfusions à très faible débit, les conservations de rein durant 6 heures ont été, jusqu'à présent, les seules séries qui nous aient donné un certain nombre de survies. Nous allons maintenant, voir quels sont les résultats en associant, durant 6 heures, l'OHB à l'hypothermie.

a/ Matériel et méthodes. -

- 18 reins ont été immédiatement réimplantés dans la fosse iliaque de l'animal, après un séjour de 6 heures dans le caisson à une pression de 3, 6, ou 8 ATA. Le protocole opératoire a été amplement décrit, et nous n'y reviendrons pas.

La mise sous pression est effectuée, en moyenne, en une dizaine de minutes; mises à profit pour perfuser rapidement le rein avec une solution saline réfrigérée à 4°. Quelques cc de la solution sont retenus dans l'arbre vasculaire, clampé aux deux extrémités. Le rein baigne dans 100 à 200 cc de la solution. Diverses préparations ont été utilisées ; notamment du Dextran à faible poids moléculaire (Rhéomacrodex); du liquide de Ringer simple ou plus ou moins modifié par adjonction de Tham ou de Chlorpromazine (Largactil). Nous n'avons noté aucune différence dans les résultats suivants que l'on utilise l'une ou l'autre de ces substances. Les seuls points importants sont un pH voisin de 7, 3 et, une isotonie parfaite. Deux fois la pression a été élevée jusqu'à 8 ATA, et, deux fois jusqu'à 6 ATA. La température moyenne durant la conservation était de 5 à 6° et la durée moyenne de stockage de 6 heures et 15 minutes.

Enfin, tous ces animaux ont été privés de leur rein sain, dans le temps de la réimplantation, au cours de laquelle ils ont eu une perfusion de manitol à raison d'1 g./kg.

b/ Résultats -

Le tableau ci-dessous, résume les résultats obtenus. (Fig. n°53).

CONSERVATION EN O H B 6 HEURES

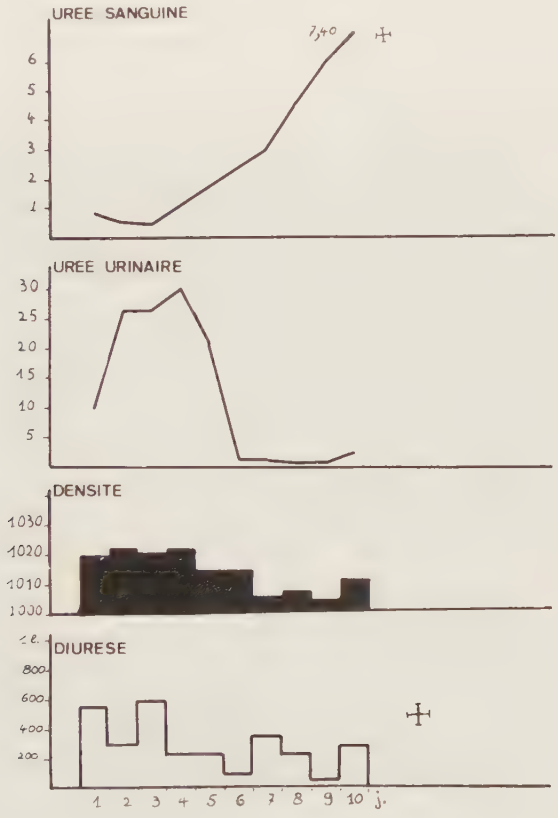
N. CHIEN	CONSERVATION		MORT POST-OP PRECOCE	MORT INSUF RENALE	SURVIE
392	6H	8 ATA		3 j	
393	6H	6 "		8 j	
396	6H	8 "		8 j	
440	5H30	6 "	1j AC.ANESTH		
471	6H15	3 "	AC ANESTH		
473	6H	3 "	11j EC TECH		
474	6H15	" "	2j INVAGIN		
475	6H	" "	3j		
482	6H15	"			9 MOIS
484	6H30	"	AC ANESTH		
485	6H20	" "			2 MOIS
486	5H45	" "	1j AC ANESTH		
488	6H15	"			7 MOIS
490	6H30	"	2j INVAGIN		
491	7H	"	2j		
492	7H	"		48j	
493	6H45	"			9 MOIS
511	6H	" "	2j		

- FIG. n° 53 -

(1) Les morts -

On est d'emblée frappé par la forte mortalité imputable à l'anesthésie (les explications sont données page 57-58), ou aux invaginations (se reporter page 74), qui grèvent lourdement cette série. -9 animaux, en effet, en

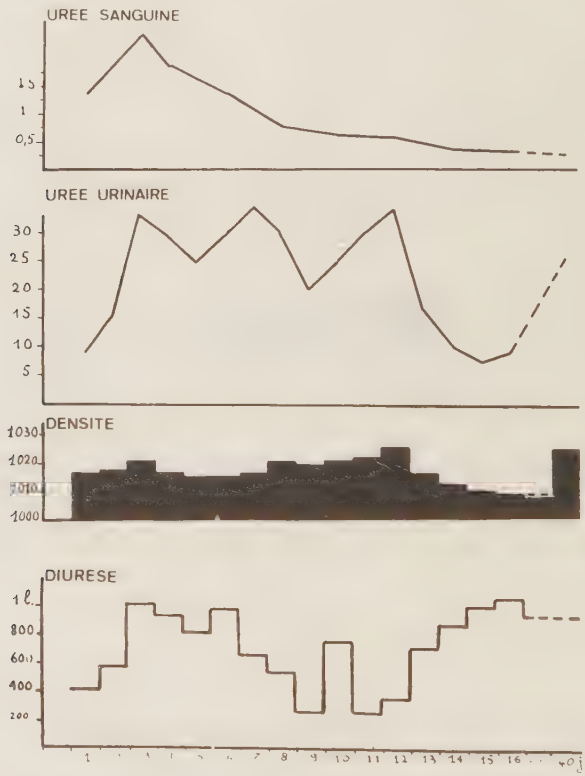
sont morts : soit 50%. Un des chiens, le 473, a succombé au 11°jour à une thrombose veineuse. Son évolution clinique est caractéristique, et c'est pour cette raison que nous en avons esquissé le schéma. (fig. n°54).



- FIG. n° 54 -

Les courbes montrent bien l'évolution favorable jusqu'au 4ème jour, date à laquelle s'est vraisemblablement produit l'accident, qui est marqué par une ascension rapide du taux de l'urée sanguine correspondant à une chute vertigineuse de l'urée urinaire. La veille de la mort, l'azotémie atteignait 7,40 g.

Plus intéressants, cependant, sont les cas où le rein a fonctionné un certain temps. L'animal n°492 est, à cet égard, exemplaire. Les interventions, ainsi que la conservation s'étaient déroulées sans incidents et l'évolution clinique au début était favorable. Toutefois, l'urée sanguine a dépassé 3 g., et la normalisation s'est faite de façon un peu lente. L'urée urinaire était encourageante puisque des concentrations supérieures à 30 g/l. sont retrouvées à plusieures reprises (Fig. n°55).



- FIG. n° 55 -

En outre, l'état clinique était parfait, à telle enseigne que 40 jours, après la conservation, nous avons pratiqué une artériographie sélective rénale, d'ailleurs fort bien supportée. (Fig. n°56).

- FIG. n° 56 -

Cette artériographie, de bonne qualité, montre une excellente vascularisation intra-parenchymateuse. Il n'existe aucun signe d'exclusion vasculaire, et la sécrétion est bonne, comme en atteste l' opacification de l' uretère, (qui n'est, d'ailleurs, pas dilaté.). Sur le tronc de l'artère rénale, il existe,

certes, une petite sténose en regard de l'anastomose, mais la tension artérielle était normale.

En résumé, rien, sur ces clichés, ne permettait de prévoir l'issue fatale qui devait survenir 7 jours après cet examen. L'animal est devenu aveugle, puis il est mort, au 48ème jour post-opératoire, d'insuffisance rénale. Ceci est d'autant plus surprenant lorsque l'on a, sous les yeux, la coupe histologique de ce rein.

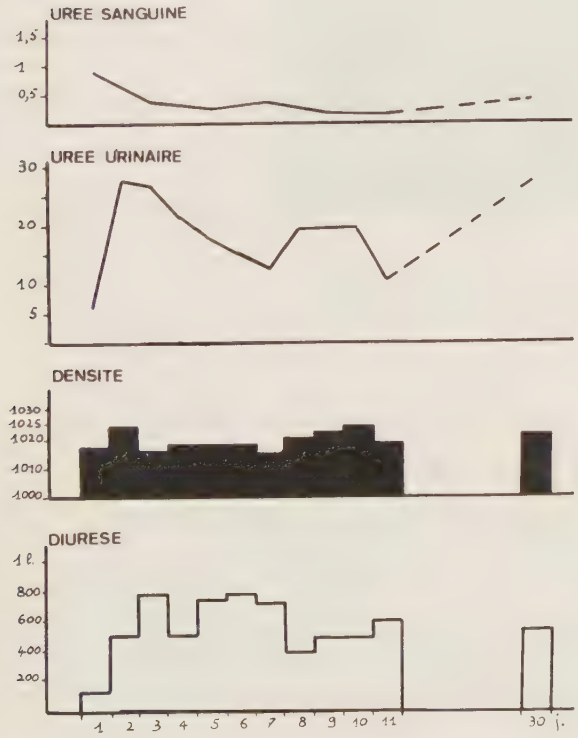
En effet, les lésions sont évidentes et nombreuses. Il existe une atrophie tubulaire, un épaississement de la basale glomérulaire, et une intense sclérose interstitielle avec début de calcifications. En somme, il est impossible de soupçonner artériographiquement les lésions qui siègent au sein du parenchyme rénal, même sur des clichés de bonne qualité, et même si ces lésions sont avancées et étendues. (fig. n°57).

- FIG. n° 57 -

(2) _Les Survivants_ -

Après nous être quelque peu attardés sur les échecs, venons-en à présent, aux survivants. Ceux-ci ne sont qu'au nombre de 4. L'un (485) devait succomber à la maladie de Carré deux mois après sa conservation. A l'heure actuelle, il reste 3 animaux, dont deux survivent depuis 9 mois, le troisième depuis 7 mois, avec leur unique rein préservé. Leur état clinique est très satisfaisant.

Le chien n°493, a été examiné, après trois mois d'évolution. Voici les résultats recueillis (fig. n°58).



- FIG. n° 58 -

Evolution des constantes biologiques du chien 493 après conservation rénale.

Nous l'avons aussi exploré artériographiquement. Les clichés nous ont révèlé la présence d'un anévrisme artériel développé après l'anneau de Nakayama. (Fig. n° 59).

- FIG. n° 59 -
Anévrisme de l'artère rénale,
développé en aval de l'anneau.

Cliniquement, rien ne permettait de soupçonner cette anomalie vasculaire, qui semble encore bien tolérée, même après 9 mois de survie. La tension est à 15,5 / 12 - et les fonctions rénales sont bonnes.

Tels sont donc nos résultats concernant les préservations de reins, durant 6 heures, en hyperbarisme.

c/ Discussion -

Déduction faite des échecs techniques, des accidents anesthésiques, et digestifs; bref, des causes de mort extra - rénale, quatre animaux sur huit, ont donc survécu de façon prolongée, avec leur unique rein conservé. La qualité de la survie chez les chiens, qui ont plus de 6 mois d'évolution est excellente. Mais, parmi eux, il y a un anévrisme de l'artère rénale qui ne manquera pas de se compliquer, un jour ou l'autre. Enfin, la proportion de succès n'est pas très supérieure à celle des deux autres séries d'animaux, dont le rein a séjourné 6 heures in vitro, au froid seul ou perfusé, sous hypothermie. Pour pouvoir raisonnablement statuer sur le bénéfice apporté par l' O H B dans le cadre des conservations d'organes, il faudrait disposer d'un plus grand nombre d'animaux survivants. Ceci implique la nécessité de faire de grandes séries au départ. Quoiqu'il en soit, à l'heure actuelle, nous nous déclarons incapables de porter un jugement de valeur sur la méthode. Enfin, il n'apparaît pas que l'augmentation de la pression accroisse les chances de survie de l'organe. En effet, les quatre reins qui ont été soumis à 6 ATA ou plus, se sont tous soldés par des échecs.

d/ Conclusion -

Au prix d'une forte mortalité, nous avons donc réussi à faire survivre quatre chiens sur dix-huit, grâce à un rein conservé durant 6 heures, en hypothermie et surpression d'oxygène. Le pourcentage place donc cette méthode à égalité avec les autres techniques utilisant le froid comme moyen de base. Nous avons relaté nos échecs concernant les conservations durant 17 heures avec les

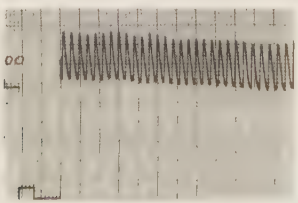
perfusions lentes. Il ne nous restait plus qu'à prolonger le séjour en OHB, pour établir des comparaisons. C'est ce qui a amené à porter le temps de stockage à 24 heures.

5/ Conservations durant 24 heures, en OHB -

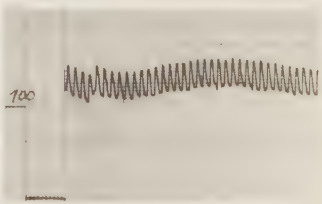
Les procédés de prélèvement, de lavage du rein au sérum et de mise en caisson ont été calqués sur la série précédente.

a/ Matériel et Méthodes -

- 14 reins ont fait l'objet de cette étude. La pression d'oxygène a été portée 10 fois à 8 ATA, et 4 fois à 3 ATA. A 4 reprises, enfin, la néphrectomie secondaire a eu lieu tardivement, ce qui explique la présence de coupes histologiques présentant des lésions chroniques. Chez un certain nombre d'animaux, nous avons mesuré le débit rénal, avant la néphrectomie, et après la conservation. Des courbes de tension artérielle per-opératoire ont également été réalisées. Les chiffres tensionnels se sont avérés stables, dans l'ensemble. La même pression est, en effet, retrouvée à 24 heures d'intervalle, chez le même animal (Fig. n°60).



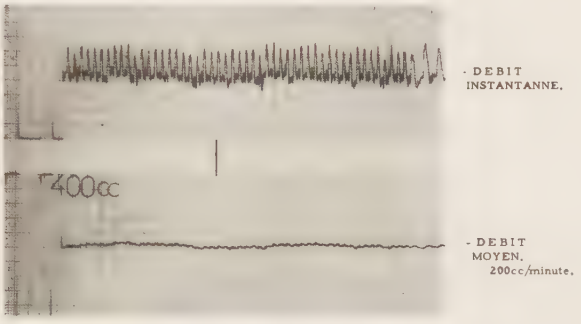
T.A. AVANT NEPHRECTOMIE.



T.A. APRES REIMPLANTATION.
(Rein conservé 24 heures)

- FIG. n°60 -

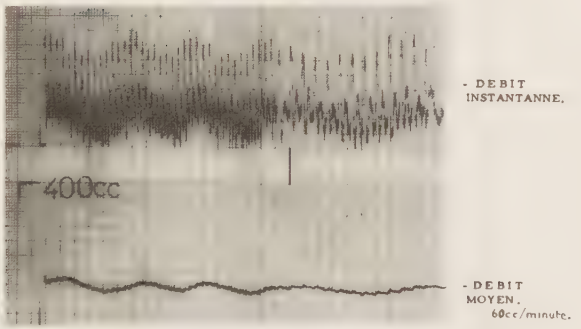
Ceci prouve, d'une part, que la 2ème intervention, après 24 heures est bien tolérée; et, d'autre part, que ce n'est pas une chute tensionnelle qui est responsable de la baisse du débit, que nous avons enregistrée dans certains cas. (Fig. n°61).



- AVANT NEPHRECTOMIE -

- FIG. n° 61 -

Après la réimplantation, le débit moyen est réduit à moins d'un tiers de sa valeur initiale.



- APRES REIMPLANTATION

La courbe ci-dessus montre, en effet, une importante diminution du débit dans le rein conservé pendant 24 heures. Cette réduction du régime circulatoire ne peut pas être prévue. Il s'agit d'un phénomène très voisin de celui observé lors des perfusions in vitro, de reins de porc. Nous avions cru pouvoir, grâce à la mesure des débits, établir un pronostic quant à la chance de survie

des organes. Malheureusement il n'en a rien été, les reins dont le débit, après conservation, était revenu à sa valeur antérieure, n'ont pas mieux survécu que ceux qui ne se laissaient pas perfuser.

b/ Résultats -

Aucun des reins de cette série, en effet, n'a supporté le séjour durant 24 heures, hors de l'organisme. La survie la plus longue, enregistrée, ne dépasse pas 8 jours. Dans le tableau ci-dessous, sont consignés l'ensemble de nos résultats (Fig. n°62).

CONSERVATION . 24 H. EN OHB A 3 ET 8 ATA

N. CHIEN	CONSERVATION		NEPHRECTOMIE SECONDAIRE		MORT INSUF. RENALE
	24 H	8 ATA	D'EMBLÉE	TARDIVE	
309	24 H	8 ATA	X		5 JOURS
388	—	—	X		4 —
405	—	—		APRES 1 MOIS	1 —
406	—	—	X		6 —
413	—	—	X		3 —
419	—	—		APRES 6 SEMAINES	2 —
421	—	—	X		6 —
422	—	—		APRES 8 MOIS	1 —
429	—	—	X		8 —
433	—	—	X		1 —
455	—	3 —		APRES 2 MOIS	3 —
456	—	—	X		2 —
458	—	—	X		1 —
461	—	—	X		2 —

- FIG. n° 62 -

Il est frappant de constater que rien re semble influencer la défail-

lance fonctionnelle du rein conservé. Que la pression soit, de 8, ou de 3 ATA, que la néphrectomie controlatérale soit : immédiate, ou, au contraire, tardive on enregistre le même pourcentage d'échecs.

c/ Constatations morphologiques -

(1) Immédiatement -

Macroscopiquement, le rein à la sortie du caisson apparaît sain. Histologiquement, les lésions que l'on peut constater, avant la réimplantation, sont minimes ; bien moindres, en tous les cas, que les altérations observées sur les reins perfusés 17 heures, à faible débit.

(2) Précocément -

Les reins prélevés chez les animaux n'ayant survécu que quelques heures ou quelques jours présentent déjà des altérations bien plus marquées. Macroscopiquement, il existe une importante congestion et, à la coupe la médullaire est rouge foncée, tandis que la corticale apparaît plus pâle. Histologiquement on assiste à d'importantes lésions tubulaires, une congestion et un oedème interstitiel modérés, et une absence de lésions glomérulaires flagrantes.

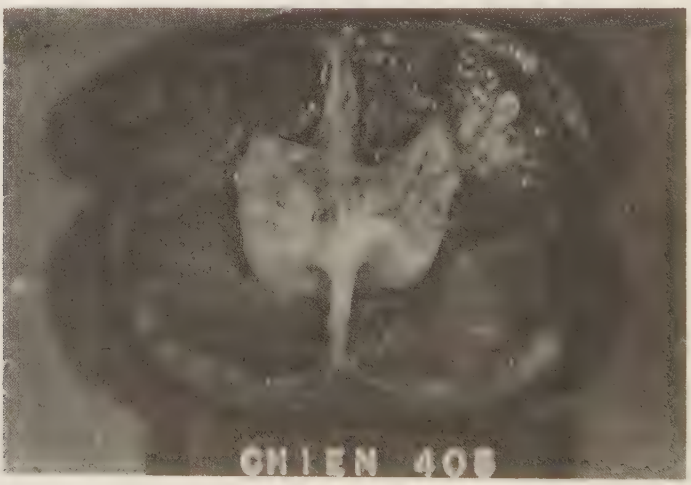
(3) Tardivement -

Plus intéressant est l'aspect des reins ayant séjourné dans l'or-

ganisme quelques semaines après la réimplantation. Tous ces organes étaient frappés d'une atrophie dont l'importance semble proportionnelle à la durée du séjour in vivo. Voici les poids des reins prélevés tardivement :

- chien n° 405 (1 mois après la réimplantation) 25 g.
- chien n° 419 (6 semaines ap. " ") 14 g.
- chien n° 455 (2 mois après " ") 12 g.
- chien n° 422 (8 mois après " ") 9 g.

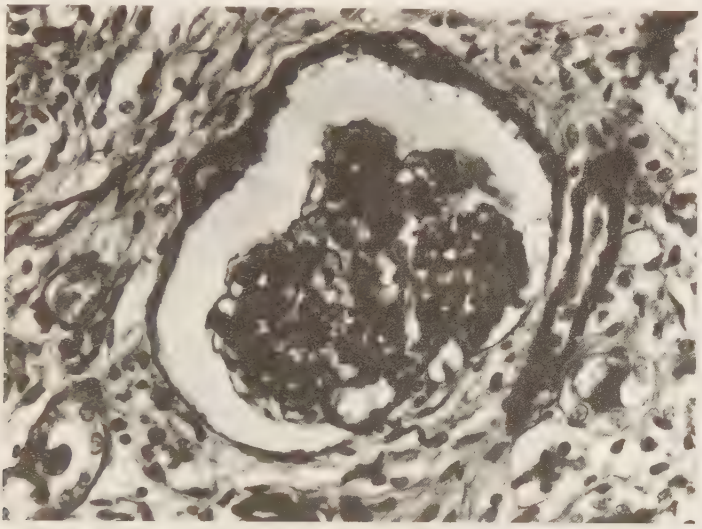
Dès l'ouverture du rein, on est frappé par l'atrophie corticale et les trainées de sclérose. (Fig. n°63).



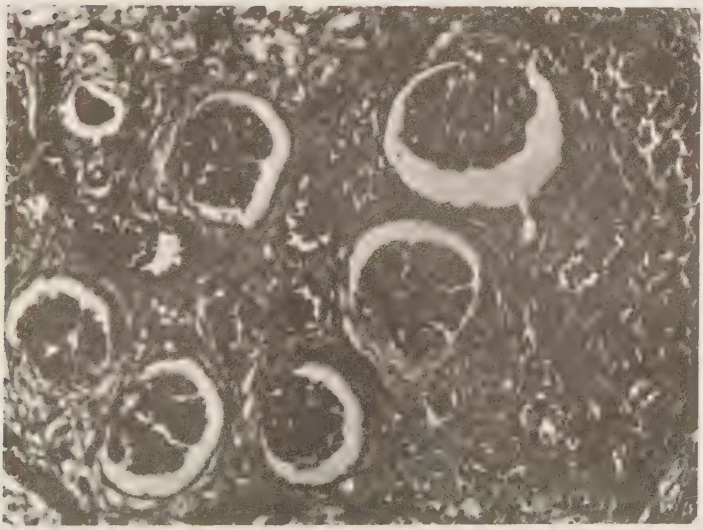
- FIG. n° 63 -

Pour peu que les lésions aient évolué pendant deux mois, il existe outre l'atrophie globale, au niveau des glomérules, un très important épaississe-

ment de la basale, les tubes sont presqu'entièrement détruits et les lésions interstitielles sont surtout marquées par une sclérose proliférative très importante, (Fig. n° 64 et 65).

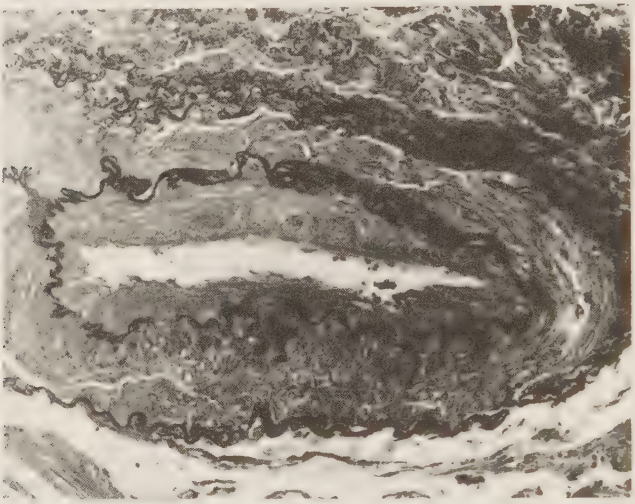


- FIG. n° 64 -



- FIG. n°65 - La sclérose proliférative s'accompagne d'une discrète infiltration cellulaire.

Les vaisseaux ne sont pas indemnes de lésions, mais, c'est surtout après 8 mois de réimplantation que l'atteinte vasculaire est remarquable, comme en atteste la coupe ci-dessous, (Fig. n° 66).



- FIG. n° 66 -

Seuls, quelques glomérules épars sont encore reconnaissables, sur le reste de la coupe, et permettent d'identifier le tissu rénal.

Somme toute, il existe une identité lésionnelle d'un organe à l'autre, et la sclérose en est l'aboutissant, pour peu qu'elle ait le temps de s'organiser.

d/ Discussion -

Lors de la conservation durant 24 heures (on n'ose plus parler de préservation), le rein subit un dommage dont l'altération morphologique est

le témoignage. Les dosages biologiques qui ont été faits permettent d'avoir une notion sur la nature de l'agression, qui se produit lors du séjour dans le caisson. Les modifications du milieu dans lequel séjourne le rein induisent, sans aucun doute, des altérations cellulaires graves. Celles-ci ne se manifestent qu'après la réimplantation et se traduisent en premier lieu par la défaillance fonctionnelle précoce, globale et définitive du rein. Ces altérations sont encore partiellement réversibles après 6 heures de conservation. Mais, après 24 heures le dommage subi est irréparable. Le bénéfice, hypothétique, fourni par l'oxygénation, ne suffit pas à contre-carrer l'influence néfaste que constitue la prolongation de la durée du séjour in vitro. Il est remarquable, en effet, que l'intensité des lésions constatées soit proportionnelle au temps de conservation. Ce fait est patent pour un même moyen de protection (O H B) u t i l i s é durant 6 ou 24 heures.

Ceci pose à nouveau la question de savoir si l'oxygène en surpression constitue ou non un bon moyen de préservation.

6/ Conclusion -

Force, en effet, est de reconnaître que l'oxygénation hyperbare à 3, 6, ou 8 ATA, utilisé durant 6 ou 24 heures, ne nous a fourni que des résultats médiocres. Dès lors, deux questions se posent :

-- ou bien, l' O H B ne sert à rien ;

-- ou bien, l'oxygène n'est pas utilisé par le rein, soit qu'il n'y pénètre pas, soit qu'il soit présenté sous une forme inassimilable.

Nous nous sentons, pour l'instant, incapables de répondre à la première question.

Quant à la seconde, elle a déjà été évoquée au cours du présent paragraphe. Que l'oxygène fourni au rein de façon massive, et sous pression ne puisse pas être métabolisé sous cette forme, est une hypothèse plausible. Cependant, tout procédé d'oxygénation in vitro ne pourra jamais que fournir le gaz sous sa forme "minérale". Le problème des transporteurs d'oxygène, et leur utilisation éventuelle sort du cadre de cette étude. A l'inverse, certaines études permettent de penser que, même administré à de très fortes pressions, le gaz ne pénêtre pas dans le parenchyme, ou n'y pénêtre qu'à une profondeur de 5 à 6 millimètres.

Dans cette éventualité l'on pourrait comprendre l'importante production d'acide lactique, métabolite n'apparaissant que dans les cycles anaérobies. Afin de faciliter, voire d'assurer la pénétration de l'oxygénation, on a proposé de perfuser le rein, durant son séjour en milieu hyperbare. C'est ce qu'ont réalisé ACKERMANN et Collaborateurs (1966), avec d'excellents résultats, s'il faut en croire ces auteurs. Nous n'avons pas l'expérience de cette technique, qui pose un certain nombre de problèmes de réalisation pratique, actuellement à l'étude. Nous avons, toutefois, effectué encore une courte série de conservations durant 24 heures, par oxygénation d'une solution pulsée à débit moyen. C'est la dernière série qui va, à présent, nous retenir.

B/ PERFUSIONS DURANT 24 HEURES, A DEBIT MOYEN -

Dans cette série, il a été tenté de combiner les avantages d'une perfusion contenant des protéïnes à l'oxygénation et la réfrigération.

1/ Matériel - Méthodes -

Ces expériences ont été réalisées selon une technique très voisine de celle mise au point par HUMPHRIES et Collaborateurs.

a/ Matériel -

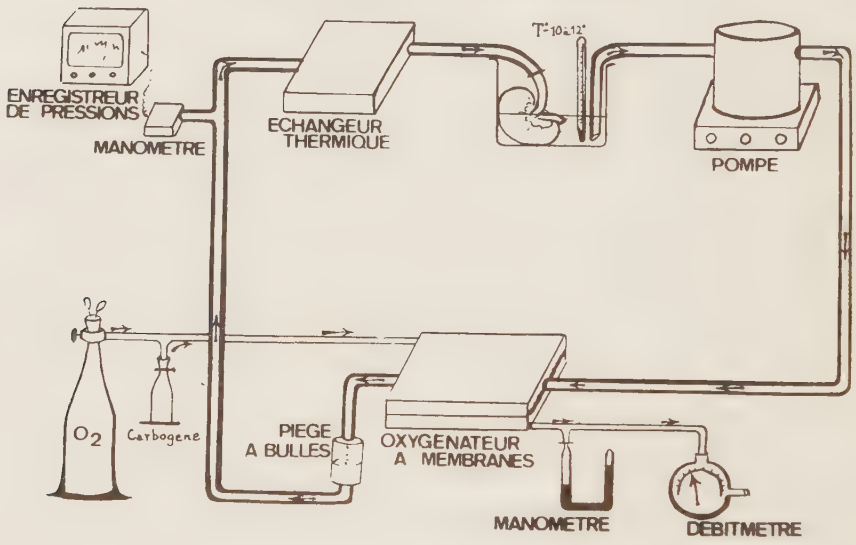
L'essentiel du matériel utilisé, comprend une pompe à excentrique (type Sogreah) ; un oxygénateur à membrane ; et, un échangeur thermique. Un cristallisoir contenant le rein, baignant dans le perfusat, sert en même temps de réservoir.

b/ Circuit -

La pompe alimente en solution l'oxygénateur dont l'inertie en liquide est très faible, ce qui permet de travailler avec de petites quantités. Le courant gazeux comprenant un mélange d'oxygène et au besoin de carbogène, traverse le poumon artificiel en sens inverse du courant liquidien. Le circuit gazeux est relié à un manomètre branché en dérivation, et un débitmètre permet de mesurer à chaque instant le volume courant de gaz. Dans l'appareil les compartiments liquides et gazeux sont séparés par une feuille de téflon dont l'épais-

seur est de 3 mus. Un piège à bulles fait suite à l'oxygénateur, un électromanomètre permet d'enregistrer les pressions en continu, et un échangeur thermique maintient le circuit à la température choisie. L'artère rénale est canulée et raccordée au système. La veine s'écoule librement, dans le récipient qui contient le rein, qui, lui, est maintenu en phase liquide grâce au sérum où il est plongé. (fig. n°67).

CIRCUIT-PERFUSION A DEBIT MOYEN



- FIG. n° 67 -

c/ Solution -

Le liquide de perfusion comprenait du sérum de chien, dilué et hépa-

riné, préparé 24 heures auparavant. Deux millions d'unités de pénicilline étaient dissoutes dans le perfusat, à titre prophylactique. -700 cc de la solution alimentaient le circuit.

d/ Commentaires -

La marche globale de ces perfusions a généralement été satisfaisante.

(1) Le débit -

Le débit en a toujours été volontairement réduit, et ceci dès le début, alors que ces résistances internes du rein eussent permis un flot plus important. La courbe des pressions, enregistrées au voisinage du rein, a toujours été assez aplatie, amorties qu'étaient les impulsions données par la pompe, après avoir traversé l'oxygénateur.

C'est donc sous un flot à peu près continu qu'ont été perfusés ces reins, le débit se situant aux environs de 30 cc/minute, en moyenne.

(2) La pression -

Les tensions de perfusion, faibles au début (de l'ordre de 60 à 70 mm Hg) n'ont jamais dépassé 120 mm Hg. Après une heure, cette pression a tendance à s'élever légèrement, mais l'on atteint bientôt un équilibre, et, jamais, nous n'avons observé d'augmentation alarmante des résistances internes, obligeant à réduire le débit de façon compromettante.

(3) La température -

La température choisie pour l'ensemble des expériences se situe à 12 à 14° environ. Selon HUMPHRIES, lui-même, il est inutile, en effet, de pousser la réfrigération plus bas.

(4) Le pH -

Le pH de départ était ajusté à 7,30 ; 7,35 . En cours de perfusion on asiste à une alcalinisation progressive du milieu, mais, grâce au carbogène, il était possible de rajuster l'équilibre acido-basique de façon satisfaisante. Un débit très faible (0,5 litre/minute) de carbogène à 7%, durant quelques heures, ajouté au débit d'oxygène suffit, généralement à corriger une hausse du pH.

(5) Autres paramètres -

La pO_2 mesurée dans le sérum à la sortie de l'oxygénateur s'élève à 200, tandis que la pCO_2 est à 40. Le gradient de pression entre la phase gazeuse et la phase liquide a été maintenu à 50 mm de Hg, environ.

En somme, il s'agissait d'un système très souple, permettant d'obtenir des perfusions de bonne qualité, durant 24 heures. Le jeu réciproque des tensions gazeuses et liquidiennes et la régulation du débit, nous ont permis de réaliser des perfusions de longue durée, tout en maintenant une pression acceptable avec un flot réduit, certes, mais non négligeable.

2/ Résultats -

Nous avons, avec ce montage, réalisé 5 perfusions prolongées, durant 24 heures. Dans le tableau ci-dessous, se trouvent résumés les résultats. (fig.n°68) Les chiffres de débit indiqués concernent les valeurs extrèmes enregistrées au cours de la perfusion. Les plus forts débits se situent d'ordinaire en début d'expérience.

PERFUSIONS A DEBIT MOYEN - 24 H.

N. CHIEN	DEBIT	PRESSION	INSUF. RENALE	ECHEC TECHN.	SURVIE
496	60-30 cc/'	85			6 MOIS
516	60 cc '	110			131 j
520	30-20 cc/'	70	15 j		
525	45-30 cc/'	70		5 j	
529	45-30 cc/'	85	8 j		

- FIG. n° 68 -

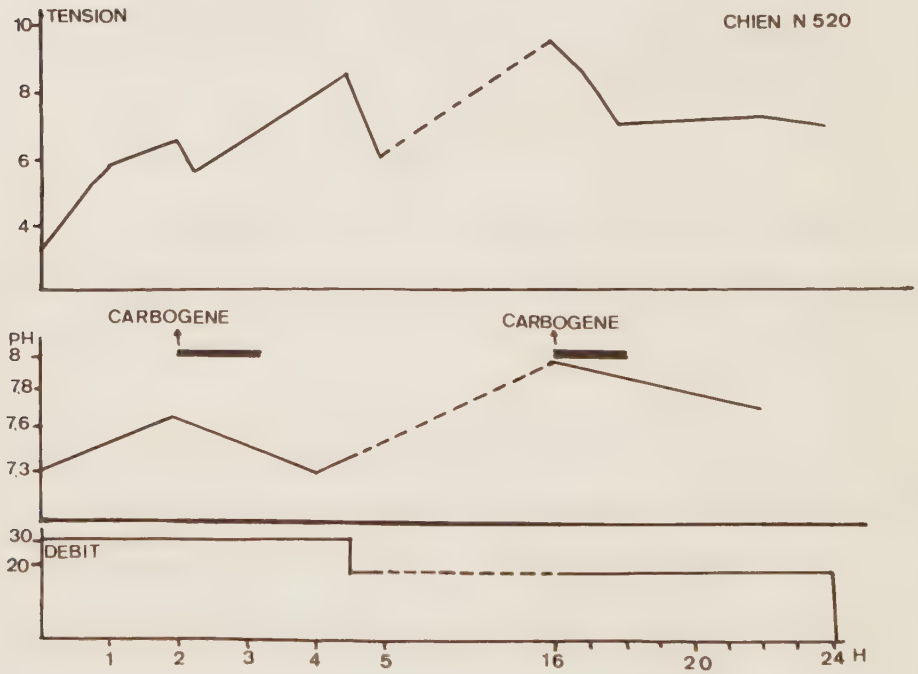
Les pressions, exprimées en mm de Hg, représentent la moyenne pour une préparation donnée, étant entendu que la pression maximale n'a jamais dépassé 120 mm Hg.

Sur le plan technique ce procédé nous a donné toute satisfaction. L'aspect du rein, à l'issue de l'expérience et avant la réimplantation, était sub-normal. Il existait un léger oedème global et vraisemblablement un gain de poids modéré. Cependant, ces reins n'ont été pesés ni avant, ni après la perfusion, par mesure d'asepsie. Enfin, tous les animaux ont subi la néphrectomie controlatérale quelques semaines après la réimplantation.

a/ Les morts -

Un animal (525) est mort au 5ème jour, d'échec technique. Son rein était, en effet, transformé en poche de pus. La contamination microbienne, survenue durant les manipulations en dehors de l'organisme, ne peut pas, en effet, être portée au discrédit du procédé de conservation. La protection contre les infections est, sans aucun doute, un des éléments avec lesquels il faudra compter lors des futures tentatives de conservation à long terme.

Deux animaux sont morts d'insuffisance rénale, au 15ème jour (520), et au 8ème jour (529). Les deux conservations s'étaient déroulées de façon satisfaisante, et le schéma de perfusion du 520 est donné à titre d'exemple. (Fig.n°69)

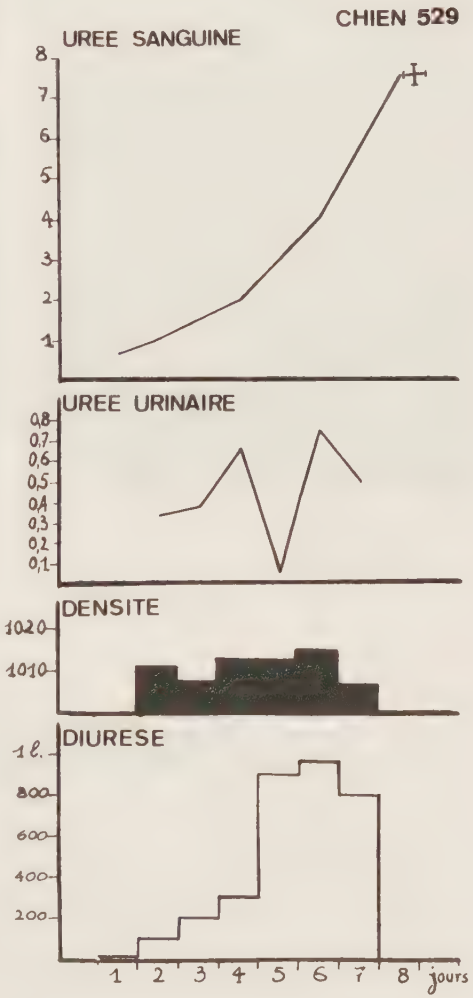


- FIG. n° 69 -

Il est intéressant de noter le parallélisme qui existe entre les variations du pH et de la tension. Sans être rigoureuse, on ne peut manquer d'être frappé par une certaine analogie entre les deux courbes. L'influence du débit est, bien entendu, non négligeable. Dans le cas présent, il a fallu, après 4 h, 30 environ, réduire le flot à 20 cc/minute, quantité qui devait correspondre à un équilibre pour le rein donné. Signalons, en passant, que c'est le chiffre le plus bas enregistré. Enfin, l'importance du carbogène, comme régulateur de pH, semble s'amortir légèrement en fin d'expérience.

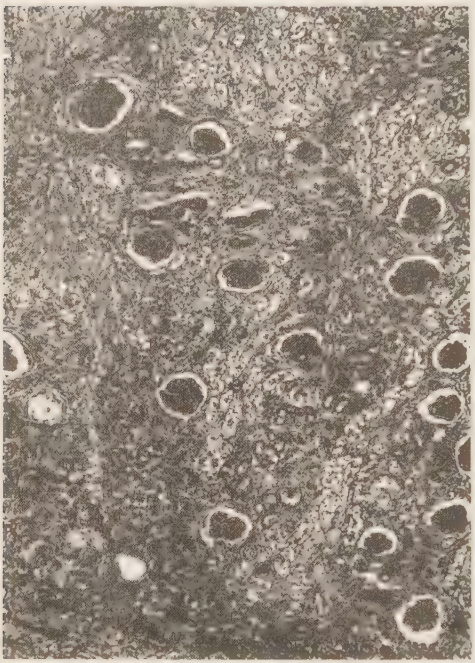
Le chien 529, enfin, est mort 8 jours après avoir été privé de son rein sain. Son évolution clinique durant ces 8 jours est représentée graphiquement. (Fig. n° 70).

Un volume urinaire relativement satisfaisant contraste avec la ridicule concentration d'urée urinaire, qui n'atteint jamais 1g./litre. Parallèlement, le taux d'urée sanguine s'élève vertigineusement jusqu'au voisinage de 8 g./litre.

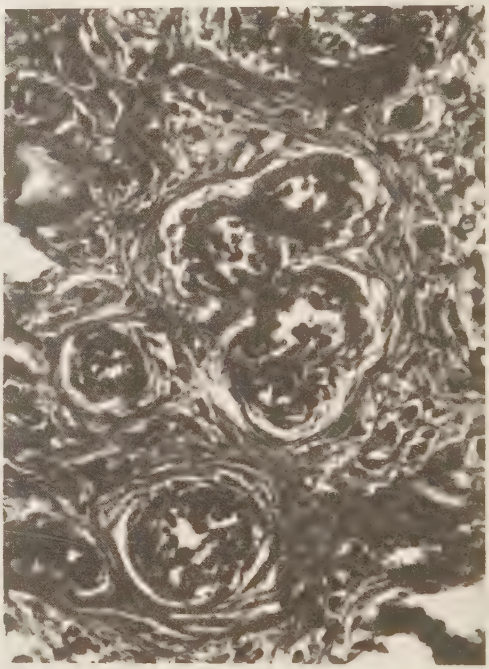


- FIG. n° 70 -

Une telle évolution atteste de l'importance et de l'étendue de l'atteinte rénale, qui est, d'ailleurs, confirmée par l'examen des coupes histologiques. (Fig. n°71 et 72).



- FIG. n° 71 -
Au faible grossissement, on est frappé par l'atrophie tubulaire.



- FIG. n° 72 -
Au fort grossissement, il apparait que la zone interstitielle est entièrement envahie par une intense sclérose proliférative.

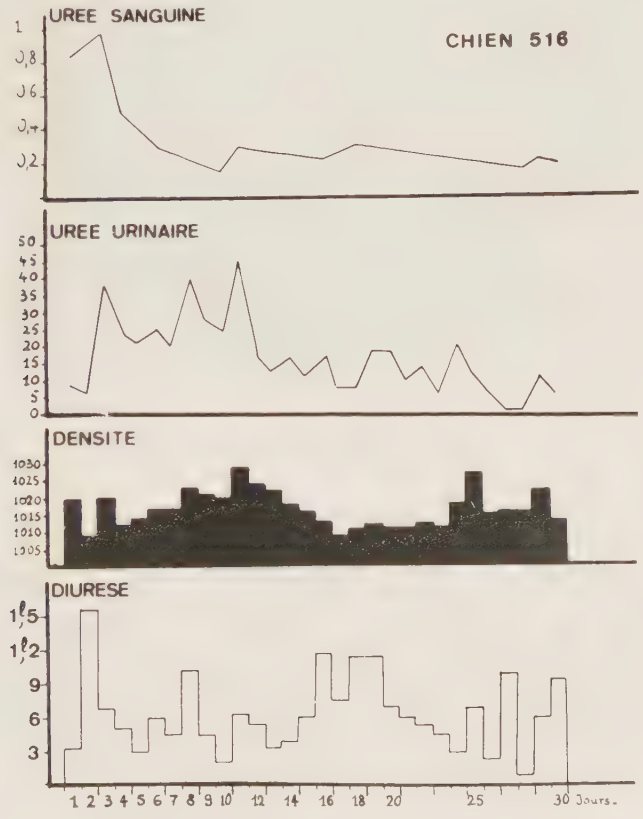
b/ Survies -

Deux animaux ont, en définitive, survécu de façon prolongée à la conservation durant 24 heures, suivie de la privation de leur rein sain. Il s'agit des chiens n° 516 et 496. Ce dernier vit encore, actuellement, soit plus de

6 mois après l'expérience. Son état clinique est parfait. Nous allons quelque peu détailler l'observation du n° 516, "Augusta", dont l'exploration fonctionnelle est la plus complète.

Il s'agit d'une femelle de 17 kg, qui a subi les épreuves de conservation les 16 et 17 juin 1967, dans de bonnes conditions. Le rein a constamment été perfusé avec un débit de 60 cc/minute.

Le 4 juillet, au cours de la néphrectomie controlatérale, il n'est pas possible d'explorer le rein réimplanté, vu les nombreuses adhérences qui l'entourent. Les suites sont favorables, et l'animal est surveillé quotidiennement jusqu'au 30ème jour. (Fig. n°73).



-FIG. n°73-

Toutefois, au 13 ème jour post-opératoire, apparait une importante salpingite à colibacilles. Un traitement antibiotique guérit l'affection en une semaine.

Les clearances sont déterminées à deux reprises, soit 7 semaines puis 4 mois après la perfusion.

En voici les résultats :

DATES POIDS	UREE	Clearances Théoriques (2 reins)	Valeurs trouvées (1 rein conservé)
7 semaines 17 kg.	0,22 g/l.	PAH 212	133
		Créatinine 54	13,2
4 mois 15,2 kg.	0,27 g/l.	PAH 190	143
		Créatinine 40	62

Entre ces deux examens, l'état général de l'animal s'était altéré , sans que nous n'ayons pu en déceler la cause. Cette baisse s'est marquée par un amaigrissement de 1, 800 kg. , et une anémie avec diminution de l'hématocrite, qui passait de 24 % à 19 %. Les chiffres encourageants des clearances, dont on notera l'amélioration, ainsi que les taux d'urée normaux nous avaient permis d'innocenter le rein. Finalement, l'animal est mort cachecti-

que, dans un tableau d'infection, le 17 novembre 1967.

A l'autopsie, il existait une péritonite purulente généralisée, à point de départ d'une pyométrite. Le rein avait un aspect pathologique du fait de l'affection intercurrente, mais, à la coupe, le parenchyme montre un aspect assez satisfaisant, (Fig. n°74) ; compte tenu des altérations que n'a pas du manquer de provoquer la maladie terminale.

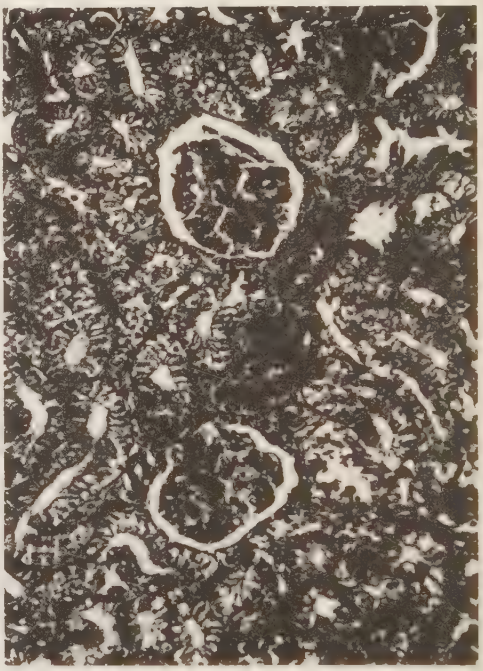
- FIG. n°74 -

Ajoutons, enfin, que le prélèvement de la pièce n'a pu être effectué que quelques heures après la mort ; ce qui a contribué à la déterioration de l'aspect macroscopique.

Les examens histologiques confirment l'état satisfaisant du parenchyme rénal, (Fig. n° 75 et 76).

- FIG. n° 75 -

Au faible grossissement, l'aspect général de la coupe montre un parenchyme bien conservé dans son ensemble.



- FIG. n° 76 -

Au fort grossissement, l'état subnormal des structures nobles se confirme. Il existe toutefois, un discret foyer de sclérose, entre les deux glomérules situés au centre de la coupe.

Nous croyons donc, qu'en toute honnêteté, on peut considérer que ce chien est mort accidentellement, et non du fait de la conservation.

3/ Commentaires -

Cette brève série de perfusions à débit moyen durant 24heures, s' est donc révélée dans l'ensemble, sinon, entièrement satisfaisante, du moins, pleine de promesses.

La qualité de la préservation paraît assez remarquable, puisqu' en effet, il a été possible de maintenir un débit 6 à 10 fois supérieur à celui réalisé pour les perfusions au froid. La pO_2, toujours très élevée, atteignait 10 fois la pO_2 d'un sang normalement artérialisé. Même si le débit fourni par le système était 6 à 8 fois inférieur au flot physiologique de l'organe in situ, la quantité d'oxygène fourni devait être largement suffisante pour pallier aux besoins, surtout en hypothermie. Nous ignorons, malheureusement le mécanisme de la circulation intra-parenchymateuse durant la perfusion; et il n'est pas impossible que se produisent des shunts court-circuitant l'un ou l'autre des territoires cortical ou médullaire. L'adjonction de colorants tels que l'encre de Chine, dans la solution permettrait de trancher cette question, qui est, actuellement à l'étude.

Un deuxième point qui nous paraît important est la présence de protéînes spécifiques de l'espèce dans la solution. FLEIG avait déjà noté cette supériorité des "albumines" puisqu'il utilisait du liquide amniotique dans ses solutions. HUMPHRIES abonde dans ce sens, et pense que les solutions ne contenant pas d'érythrocytes sont supérieures au sang dilué. Cela semblerait corroborer les études de NIZET et Coll. qui voient dans la libération par les hématies de principes vasopresseurs, la source de tous les échecs dûs à des haus-

ses tensionnelles. Il doit, cependant, exister un autre facteur, car, comme HUMPHRIES, nous notons une ascension tensionnelle au fil des heures; ascension, compatible avec un fonctionnement correct de la préparation. Le pH joue, ici, un rôle certain, puisque son ajustement par le truchement du carbogène modifie les pressions à débit constant. Cette constatation n'est pas sans intérêt, dans l'avenir, puisqu'elle pourrait permettre d'abaisser de façon élégante des chiffres tensionnels qui s'élèveraient de façon par trop alarmante.

La qualité, enfin, de la survie à long terme est excellente, comme en attestent l'état clinique du chien (496) et les épreuves fonctionnelles d'"Augusta" (516). Grâce à cette méthode, un chien sur deux a survécu avec son rein préservé, et quoique la série soit fort brève, nous considérons ces résultats comme très encourageants.

4/ Conclusion -

Les méthodes faisant appel à l'OHB, dont nous avions pu lire le plus grand bien, nous avaient laissé sur une impression pessimiste.

Au contraire, les perfusions à débit moyen de sérum dilué oxygéné nous ont réconciliés avec la technique des circulations par circuit coeur-poumon. C'est, en effet, grâce à ce procédé que nous avons obtenu nos seules survies avec des reins conservés durant 24 heures in vitro. De tels délais ne sont, somme toute, pas atteints de façon tellement courante. Il va sans dire, bien entendu, que les expériences demandent à être poursuivies, afin d'asseoir la méthode avant de prôner son emploi de façon préférentielle aux procédés classiques.

-

CONCLUSIONS

= = = = = =

= = =

=

C O N C L U S I O N S

1/ L'essor extraordinaire pris par les transplantations au cours des dernières années, remet en lumière un problème aussi vieux que la greffe elle-même : celui du donneur. La conservation des organes, si elle s'avérait possible, permettrait l'utilisation des potentialités offertes dans ce domaine par les décès accidentels. Les études menées ont permis d'acquérir une meilleure connaissance de la physiologie d'un organe isolé ; maintenu en survie. Si, comme le veut MONDOR : "l'évidence et les lois remplacent peu à peu les problèmes et les possibilités", bien des interrogations persistent dans le domaine qui nous occupe.

2/ Notre étude porte sur un total de 108 reins. 67 reins de chien ont été conservés et autotransplantés en utilisant la technique de Nakayama. Les 41 autres provenaient 28fois de porcs et 13fois de chiens.

Les études effectuées sur les organes isolés concernaient leur comportement biologique et leur physiologie sous circulation extracorporéale. Dans la série comprenant les reins réimplantés après 6, 17 ou 24 heures, nous déplorons une mortalité opératoire importante. Les problèmes ayant trait à l'anesthésie, aux complications digestives et aux échecs techniques ont été longuement évoqués.

3/ En définitive, les succès des survies à long terme, sont peu nombreux. Exception faite des perfusions à débit moyen, qui nous ont permis de réaliser des survies après 24 heures de stockage, les résultats se dégradent à mesure que les délais de séjour in vitro se prolongent. Il est rapidement apparu que les explorations fonctionnelles ne permettaient pas de prévoir la survie à long terme. Les constatations biologiques et morphologiques peuvent toutefois, dans une certaine mesure, suggérer une hypothèse pathogénique.

4/ Les variations des électrolytes, du pH et de l' acide lactique prouvent l'atteinte cellulaire au cours de la conservation. Le taux élevé de lactates plaide en faveur de la mise en jeu d'un métabolisme anaérobie. Mais, les coupes histologiques, avant la réimplantation, ne révèlent en règle générale qu'une atteinte minime.

5/ Immédiatement après la réimplantation, les lésions "potentielles", induites par le séjour hors de l'organisme, deviennent patentes comme le montre l'examen microscopique qui régulièrement fait état d'une congestion vasculaire intense, et d'un oedème interstitiel important. Ces altérations sont encore majorées du fait de l'obstacle au retour veineux, ainsi qu'en attestent les mesures de débit. L'intensité de ce phénomène varie d'un cas à l'autre, mais reste sous l'étroite dépendance du séjour in vitro.

6/ Pour peu que l'évolution se poursuive, la néphrite épithéliale apparait avec ses images caractéristiques. La destruction tubulaire est alors la conséquence :

- soit d'une activité rénale spécifique,

- soit de l'ischémie cellulaire ressentie au cours de la conservation, ischémie due au fait que l'oxygène n'ait pas été utilisé ou que la protection fournie par le froid ait été insuffisante.

Pour peu qu'elles n'aient point été trop intenses, ces lésions tubulaires peuvent guérir sans séquelles.

7/ Mais, après quelques semaines, on note, le plus généralement, l'apparition d'une sclérose interstitielle avec atrophie des tubes, épaississement de la membrane glomérulaire, et endartérite. Cette dernière peut être particulièrement intense et il ne reste plus, alors, du parenchyme que quelques glomérules qui permettent d'identifier le tissu.

8/ Il est remarquable de constater que le schéma lésionnel qui vient d'être esquissé est indépendant du procédé de conservation utilisé. Qui plus est, dans les homotransplants prélevés chez des animaux qui ont survécu suffisamment longtemps, on retrouve des lésions vasculaires identiques.

9/ En somme, ces constatations prouvent que le parenchyme rénal réagit à peu près toujours de la même manière aux aggressions. La première réaction est vasculaire, faite de congestion et augmentée par un "spasme" sur le retour veineux. Les perturbations biologiques qui en sont à l'origine, sont sans doute temporairement réversibles. Puis, en se prolongeant, elles aggravent, voire provoquent, la réactivité vasculaire brutale à laquelle il a été fait allu -

sion. Quant aux lésions tubulaires, elles ne traduisent que la seconde réaction d'évolution bien plus lente.

10/ Enfin, abstraction faite des autotransplantations simples, la lésion vasculaire s'observe, presque régulièrement, à des degrés divers, aussi bien sur les reins remis en place après des conservations de durée variable, que sur ceux immédiatement homotransplantés chez le chien, voire dans les greffes rénales humaines. Elle est responsable de bien des échecs tardifs. Ces faits confirment l'hypothèse d'une réactivité spécifique à chaque tissu, développée, jadis en d'autres circonstances, par René LERICHE.

+

+ + +

VU,
Strasbourg, le 20.12.1967

Le Président de Thèse,
Signé : R. FONTAINE, Professeur.

VU et approuvé,
Strasbourg, le 20.12.1967
LE DOYEN de la FACULTE DE MEDECINE,
Signé : J. CLAVERT, Professeur.

BIBLIOGRAPHIE

Cette bibliographie n'a pas la prétention d'être exhaustive. Elle ne comprend que les articles et les publications, traitant surtout de la conservation rénale, effectivement consultés pour rédiger cette étude.

1/ ABOUL-ENEIN A., PACCIONE F., TODD L.A.D., SHIKATA T., DEMPSTER W.J., & KOUNTZ S.L. - A technic for successful 20 hours kidney storage at 4° C. - Experientia (Basel) - 1965 - 21, 546.

2/ ACKERMANN J.R.W. & BARNARD C.M. - Successful storage of kidneys Brit. J. Surg. - 1966 - 53, 525.

3/ ALEXANDRE G.P.J., MORELLE J., KESTENS P.J., PILLEN E., MICHIELSEN P., & YPERSELE Ch. van, - Les méthodes de prélèvement du rein en transplantation rénale et leur influence sur le fonctionnement immédiat du greffon - Proc. Europ. Dial. Transp. Ass. - 1965 - 2, 232.

4/ ALMOND C.H., ANIDO H., SEABER A., YOUNG R. & MACKENZIE J. Cardiac preservation utilizing hyperbaric oxygen and hypothermia - Dis. Chest. - 1966 - 49, 41.

5/ AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION BUREAU of INVESTIGATION - The Cunningham "Tanktreatment". The alleged value of compressed air in the treatment of diabetes, mellitus pernicious anemia and carcinoma. - J. Amer. Med. Ass. - 1928 - 90, 1494.

6/ ANDERSON J.M., - Hyperbaric bloodless perfusion of the kidney - Brit. J. Surg. - 1966 - 53, 802.

7/ BAITZ T., HALLENBECK G.A., SHORTER R.G., SCOTT G.W., OWEN O.A. & HUNT J.D. - Preservation of kidneys for transplantation - Arch. Surg. - 1965 - 91, 276.

8/ BARKIN M., KATZ S., D'ALOISIO J., KERR W.K. - Normothermic perfusion of the isolated dog's kidney on a pump oxygenation system - Surg. Gyn. Obst. - 1963 - 117, 161.

9/ BARKIN M. & KERR W.K. - An aspect of the vascular role in the etiology of acute tubular necrosis. - Surg. Gyn. Obst. - 1963 - 116, 673.

10/ BAYLISS L.E. & OGDEN E. - Vasotonins and the pump-oxygenator kidney preparation. - Proc. Physiol. Soc. J. Physiol. - 1933 - 77, 35.

11/ BELIN R.P., GILSDORF R.B., CLARK S.D. & LEONARD A.S. - Récipient shunt ex vivo hypothermic perfusion model for organ préservation and dialysis. - Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs - 1966 - 12; 254.

12/ BELTRAM J.C., BLUMENTHAL H.T. - The effects of dehydration - freezing - thawing on the preservation and homotransplantation of renal tissue. J. Urol. - 1959 - 82, 424.

13/ BERT P. - La pression barométrique. Recherches de physiologie expérimentale. - G. Masson Ed. - Paris - 1878.

14/ BESZNYAK I., NASBETH D.C., MAC LEOD G. & REIF A.E. - Préservation of kidneys by maens of hypothermia and hyperbaric oxygen. - Communication au XV° Intern. Congress of the Europ. Soc. Cardio-Vasc. Surg. - Amsterdam - Juin 1966 -

15/ BICKIS I.J., & HENDERSON I.W.D. - Preservation of dog kidney metabolism by internal freezing and thawing with helium. - Cryobiology - 1966 - 2, 314.

16/ BICKFORD R.J., & WINTON F.R. - The influence of temperature on the isolated kidney of the dog. - J. Physiol. London - 1937 - 89, 198.

17/ BIRKELAND S., VOGT A., KROG J., SEMB C. - Renal circulation occlusion and local cooling. - J. Appl. Physiol. - 1959 - 14, 227.

18/ BLOCH J.H., LONGERBEAM J.K., MANAX W.G. & LILLEHEI R.C. - Preservative solutions for freezing whole organs in vitro. - Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs - 1963 - 9, 139.

19/ BLOCH J.H., MANAX W.G., EYAL E., LILLEHEI R.C. - Heart preservation in vitro with hyperbaric oxygenation and hypothermia. - J. Thorac. Cardio-vasc. Surg. - 1964 - 48, 969.

20/ BLOCH J.H., MANAX W.G., LILLEHEI R.C. - Organ perfusion before transplantation. - Fed. Proc. - 1964 - 23, 237.

21/ BOEREMA I., BRUMMELKAMP W.H., MEIJNE N.G. - Clinical application of hyperbaric oxygen. - Elsevier Publishing Company Ed. - Amsterdam. - 1964 - 1 volume, 427 p.

22/ BOEREMA I., MEIJNE N.G., BRUMMELKAMP W.H., BOUMA S., MENSCHE M.H., KAMERMANS F., STERN H.N. & AALDEREN W. - Life without blood. - J. Cardio-vasc. Surg. - 1960 - 1, 133.

23/ BOGARDUS G.M., & SCHLOSSER R.J. - The influence of temperature upon ischemic renal damage. - Surgery - 1956 - 39, 970.

24/ BRADA D.R., SCHLOERB P.R. - Dynamics of glycerol addition to the kidney. - Surg. Gyn. Obst. - 1965 - 121, 1004.

25/ BRULL L. & LOUIS-BAR D. - Toxicity of artificially circulated heparinised blood on the kidney. - Arch. Int. Physiol. Biochimie - 1957 - 65, 470.

26/ BURGHELE Th., & RUGENDORFF E.W. - Le rein des états de choc. - Masson & Cie Ed. - Paris - 1966 - 1 vol. - 424 p.

27/ BUSH I.M., SANTONI E., LIEBERMANN P.H., CAHAN W.G. & WHITMORE W.F.Jr. - Some effects of freezing the rat kidney in situ - Cryobiology - 1964 - 1, 163.

28/ CALNE R.Y. - Renal transplantation. - Arnold Ed. - London - 1963 - 1vol.

29/ CALNE R.Y. - Technical aspects of cadaveric renal transplantation. - Brit. J. Urol. - 1965 - 37, 285.

30/ CALNE R.Y. - Supply and preservation of kidneys. - Brit. Med. J. - 1965 21, 166.

31/ CALNE R.Y., PRYSE DAVIS J., PEGG D.E., BROWN E.L. - Renal preservation by ice-cooling : an experimental study relating to kidney transplantation from cadavers. - Brit. Med. J. - 1963 - 2, 651.

32/ CALNE R.Y., LOUGHRIDGE L., Mac GILLIVRAY J.B., SWALES J.D., Renal transplantation with cadaveric kidneys. - Brit. Med. J. - 1966 2, 1345.

33/ CARREL A. - Transplantation of the kidney with implantation of the renal vessels in the aorta and vena cava. - Science - 1907 - 25, 740.

34/ CARREL A. - Transplantation in mass of the kidneys. - J. Exp. Med. - 1908 - 10, 98.

35/ CARREL A. - Greffes expérimentales : rein et membre postérieur. - Bull. Soc. Chir. Paris - 1908 - 34, 952.

36/ CARREL A., - The transplantation of organs. - N.Y. Med. J. - 1914 - 99, 839.

37/ CARREL A., GUTHRIE C.C. - Transplantation of blood vessels and organs. - Brit. Med. J. - 1906 - 2, 1796.

38/ CASCIANI C., BARONI B., CUCCHIARA G., & CORTESINI R. - Functionnal results of a renal homograft preserved for 24 hours under hypothermia and in hyperbaric oxygen. - Communication au XV° Intern Congress of the Europ. Soc. of Cardio-vasc. Surg. - Amsterdam - Juin 1966.

39/ CASSIE G.F., COUCH N.P., DAMMIN G.J., MURRAY J.E. - Normothermic perfusion and reimplantation of the excised dog kidney. - Surg. Gyn. Obst. - 1959 - 109, 721.

40/ CLEVELAND R.J., LEE H.M., PROUT G.R., HUME D.M. - Preservation of the cadaver kidney for renal homotransplantation in man. - Surg. Gyn. Obst. - 1964 - 119, 991.

41/ CORTESINI R., ARULLANI A., & CASCIANI C. - Kidney preservation for 48 hours in a state of hypothermia and hyperbaric oxygen : functional results. - Communication au XV° Int. Congress of the Europ. Soc. Cardiovasc. Surg. - Amsterdam - Juin 1966.

42/ COUCH N.P., CURRAN W.J., MOORE F.D. - The use of cadaver tissue in transplantation. - New. Engl. J. Med. - 1964 - 271, 691.

43/ COUCH N.P. - Supply and demand in kidney and liver transplantation : a statistical survey. - Transplantation - 1966 - 4, 587.

44/ COUCH N.P., LUCK R.J., TAKACS F. Jr., HARRISON J.H., MURRAY J.E. - The protective effect of hypothermia in kidneys transplanted from living donnors. - Surg. Gyn. Obst. - 1965 - 121, 1085.

45/ COUCH N.P., MAGINN R.R., MIDDLETON M.K., APPLETON D.R. & DMOCHOWSKI J.R. - Effects of ischemic interval and temperature on renal surface hydrogen ion concentration. - Surg. Gyn. Obst. - 1967 125, 521.

46/ COUCH N.P., CASSIE G.P., MURRAY J.E. - Survival of the excised dog kidney perfused in a pump oxygenation system. - Surgery - 1958 44, 666.

47/ CREECH O., DE BAKEY M.F., MORRIS G.C., MOYER J.H. - Experimental and clinical observations of the effect of renal ischemia. - Surgery - 1956 - 40, 129.

48/ CROSNIER J., REVEILLAUD R.J. - Les tentatives de transplantation à partir du rein de cadavre et du rein de singe. - in Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker - Ed. Med. Flammarion - 1965 - p. 125.

49/ CUNNINGHAM O.J. - Oxygen therapy by means of compressed air. - Anesth. Ann. - 1927 - 6, 64.

50/ CUKIER J., DORMONT J. ZMERLI S. & AUVERT J. - Autotransplantation rénale chez le chien après conservation prolongée à basse température. Etude histologique et fonctionnelle. - J. Urol. Nephr. - 1964 - 70, 867.

51/ DALTON M. L., MOSLEY E. C., BARILA T. G., WAGNER S. C., WOODWARK K. E. - Renal blood flow during left heart by pass. - Vasc. Disease 1966 - 2, 316.

52/ DALTON M. L., MOSLEY E. C., WOODWARK K. E., BARILA T. G. - The effect of pulsatile flow on renal blood flow during extracorporeal surgery. - J. Surg. Res. - 1965 - 5, 127.

53/ DALTON M. L., Mac CARTHY R. T., WOODWARK K. E., BARILA T. G. - The aimy artificial heart pump comparison of pulsatile and non pulsatile flow. - Surgery - 1965 - 58, 540.

54/ DAY G. W., CRYSTAL D. K., WAGNER C. L., KRESKI W. R., KRANZ J. M. - Combination membrane oxygenator-dialyses. - Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs - 1964 - 10, 69.

55/ DE BACKER E., SOCQUET Y., CHANYAVANCH V., VAN CANGH P., KAECKENBEECK B., STENUIT L., & LAHAYE C. - Perfusion extracorporelle du rein de chien en normothermie, suivie soit de l'auto - transplantation soit de l'homogreffe. - Communication II° Congrès de la Soc. Eur. Chir. Exp. - Louvain - Avril 1967.

56/ DEFALCO A. J., MUNDTH E. D., BRETTSCHNEIDER L., JACOBSON Y. G. & Mac CLENATHAN J. E. - A possible explanation for transplantation anuria - Surg. Gyn. Obst. - 1965 - 120, 748.

57/ DEFALCO A. J., MUNDTH E. D., & BECKMAN E. L. - Renal hemodynamics following renal artery occlusion; the importance of renal venous pressure. - Fed. Proc. Balt. - 1964 - 23, 2191.

58/ DEMPSTER W. J., KOUNTZ S. L., & JOVANIVOC M. - Simple kidney storage technique. - Brit. Med. J. - 1964 - 5380, 407.

59/ DENIS L. J. - L'homotransplantation rénale humaine. - Acta Urol. Belg. - 1966 - 34, 101.

60/ DESHPANDE P. J. & JACOBS S. W. - Successful storage of kidneys at subzero temperatures - Surg. Forum - 1963 - 14, 176.

61/ DIBBEL D. G., KOUNTZ S. L., PLOEG C., LAUB D. R., COHN R. - Serial changes in glomerular filtration during rejection of theallografted dog kidney. - Surg. Gyn. Obst. - 1966 - 122, 573.

62/ DOLAN M. F. - The present status of organ freezing and possible future recourses. - Cryobiology - 1964 - 1, 199 -

63/ DORMONT J., AUVERT J., CUKIER J., & ZMERLI S. - Autotransplantation rénale expérimentale après conservation prolongée du transplant à basse température. - Rev. Franç. Et. Clin. Biol. - 1964 - 9, 1042.

64/ DORMONT J., CROSNIER J., DEMONTERA H., HAMBURGER J. - Lésions histologiques tardives des reins homotransplantés dans les cas de tolérance prolongée. - Proc. Eur. Dial. Trans. Ass. - 1965 - 2, 200.

65/ DORMONT J., LESKI M., GIROMINI M., & CROSNIER J. -La conservation du rein par le froid. - in Actualités néphr. de l'Hopital Necker. Ed. Flammarion - 1967 - 1 volume p. 411.

66/ DORMONT J. & LESKI M., - La pathologie du rein transplanté. - Presse Med. - 1967 - 75, 57.

67/ EDWARDS E. C., MAHER F. T., GRINDLAY J. H., - Recovery of the kidney in the dog following severe renal ischemia - Proc. Staff. Meet. Mayo-clinic. - 1958 - 33, 19.

68/ ELKINTON J. R. - Moral problems in the use of borrowed organs, artificial and transplanted. - Ann. Int. Med. - 1964 - 61, 309.

69/ EYAL Z., MANAX W., BLOCH J. H., LILLEHEI R. C. - Successful in vitro preservation of the small bowell including maintenance of mucosal integrity with chlorpromazine, hypothermia and hyperbaric oxygenation. - Surgery - 1965 - 57, 529.

70/ FARRANT J. - Mechanism of cell damage during freezing and thawing and its prevention. - Nature - 1965 - 205, 1284.

71/ FONTAINE J. A. - Effets physiologiques et applications thérapeutiques de l'air comprimé. - G. Baillère, Ed. - Paris - 1877.

72/ FONTAINE J. L. - Morphologie du rein autotransplanté dans la fosse iliaque chez le chien. - C. R. Soc. Biol. - 1965 - 160, 400.

73/ FONTAINE J. L., GANGLOFF J. M. - La suture des vaisseaux et autres canaux de petit calibre à l'aide d'agrafes métalliques de fabrication soviétique. - J. Chir. - 1964, 88, 137.

74/ FONTAINE J. L., WUYTS J. L., MACK G., JURASHECK F., FOUCHER E., PIETRI J., SUHLER A. - Le débit sanguin au cours des auto et homo transplantations rénales expérimentales chez le chien. - Path. Biol. 1966 - 14, 332.

75/ FONTAINE J. L., GANGLOFF J. M., MACK G., SUHLER A., FOUCHER E., WUYTS J. L. - Fonctionnement du rein autotransplanté dans la fosse iliaque chez le chien. - C. R. Soc. Biol. - 1965 - 159, 2508.

76/ FONTAINE J.L., WUYTS J.L., MACK G., JURASCHECK F., FOUCHER E., DAYEH S. - La suture mécanique des petits vaisseaux à l'aide de l'instrument soviétique ASC 4, et de l'appareil de NAKAYAMA. Comparaison des résultats expérimentaux obtenus chez le chien. - Ann. Chir. - 1965 - 19, 1089.

77/ FONTAINE R. - La transplantation au secours de la vie. - Strasbourg Med 1966 - 17, 549.

78/ FRANKLIN K.J., Mac GEE L.E., ULLMAN E.A. - Effects of severe asphyxia on the kidney and urine flow. - J. Physiol. - 1951 - 112, 43.

79/ GEISERT J., MACK G., WUYTS J.L., FONTAINE J.L. - Perfusion du rein isolé de porc par un système coeur-poumon artificiel. - C. R. Soc. Biol. - 1967 - 161, 192.

80/ GETTLER D.T., SCHLOERB P.R., COLIP F.M. - The effect of kidney hypothermia on renal tolerance to ischemia - Surg. Gyn. Obst. 1961 112, 559/

81/ GILSDORF R.B., CLARK S.D., LEONARD A.S. - Extracorporeal recipient shunt homograft kidney perfusion. - Trans. Am. Soc. Artif. Int Organs - 1965 - 11, 219.

82/ GIL-VERNET J.M. - Homotransplantation rénale humaine avec rein de cadavre. Aperçu technique. Résultats. - Proc. Europ. Dial. Trans. As. 1966 - 3, 192.

83/ HALASZ N.A., SEIFERT L.N., ORLOFF M.J. - Whole organ preservation. Organ perfusion studies. - Surgery - 1966 - 60, 368.

84/ HALASZ N.A., ROSENFIELD H.A., ORLOFF M.J. & SEIFERT L.N. - Whole organ preservation freezing studies. Surgery - 1967 - 61, 417.

85/ HAMBURGER J. & Collaborateurs - Rein et hypothermie - in Néphrologie - Ed. Med. Flammarion - 1966 - 2 volumes - p;1445.

86/ HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J., REVEILLAUD R.J., HORS J.H., & ALSINA J. - Homotransplantation rénale humaine. Résultats personnels chez 52 malades. I. Technique et résultats d'ensembles. II. Histoire naturelle du greffon dans les cas de tolérance prolongée. III. Complications extrarénales. Conclusions d'ensemble. - Presse Med. - 1965 - 73, 2793, 2873, 2911.

87/ HAMBURGER J., CROSNIER J., & DORMONT J. - Problèmes moraux posés par les méthodes de suppléance et de transplantation d'organe. Rev. Franç. Et. Clin. Biol. - 1964 - 9, 587.

88/ HAMILTON P. B., PHILLIPS R. A., HILLER A. - Duration of renal ischemia required to produce uremia. - Am. J. Physiol. - 1948 - 152, 517.

89/ HANQUET M. - La congélation et la surcongélation. - Acta Chir. Belg. - 1964 - 1° suppl., 271.

90/ HARDIN C. A., VALK W. L. - Effects of temporary renal ischemia on renal functions under normal and hypothermic temperatures with aortic renal graft replacement. - Surg. Gyn. Obst. - 1956 - 106, 82.

91/ HARVEY R. B. - Effects of temperature on funtion of isolated dog kidney. Am. J. Physiol. - 1959 - 197, 181.

92/ HEARD B. E. - The histological appearance of some normal tissues at low temperature. - Brit. J. Surg. - 1955 - 42, 430.

93/ HENDREN T. H., HARDIN C. A. - Low molecular dextran effect on temporary renal ischemia. - Arch. Surg. - 1964 - 88, 206.

94/ HITCHCOCK C. R., KISER J. C., TELANDER R. L. & PETERSON T. A. - Effect of low molecular weight dextran on organ perfusion and sludging. - Surgery - 1964 - 56, 533.

95/ HOFFMAN A., BURGER C., PERSKY L. - Extracorporeal renal storage Invest. Urol. - 1965 - 2, 567.

96/ HOOKER D. R. - A study of the isolated kidney. - Am. J. Physiol. - 1910-27, 24.

97/ HUMPHRIES A. L., RUSSEL L. R., & MORETZ W. H. - Five-day hypothermic perfusion of dog kidney followed by successful reimplantation. Communication, II° Congres Soc. Europ. Chir. Exp. - Louvain Avril 1967 -

98/ HUMPHRIES A. L., RUSSEL L. R., GREGORY J., CARTER R. H., RETZ W. H. - Hypothermic perfusion of the canine kidney for 48 hours followed by reimplantation. - Ann Surg. - 1964 - 30, 748.

99/ HUMPHRIES A. L., RUSSEL L. R., OSTAFIN J., GOODRICH S. M., MORETZ W. H. - Successful reimplantation of canine kidneys after 24 hours storage. - Surgery - 1963 - 54, 136.

100/ HUMPHRIES A. L., RUSSEL L. R., CHRISTOPHER P. E., GOODRICH S. M., STODDARD L. D. & MORETZ W. H. - Successful reimplantation of 24 hours stored kidney to nephrectomized dog. - Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1964 - 120, 496.

101/ HUMPHRIES A.L., MORETZ W.H., PEIRCE E.C. - Twenty-four hours kidney storage with report of a successful canine autotransplant af - ter total nephrectomy. - Surgery - 1964 - 55, 524.

102/ IDRISS F.S. - Storage of whole organ for transplantation. (Cooling and hyperbaric oxygenation) - Surg. Clin. North Am. - 1967 - 47, 29.

103/ JACOB S.W. - Studies in organ preservation by actual freezing and reduction of the freezing point. - Cryobiology - 1964 - 1, 176.

104/ JACOB S.W., MOGHUL T.H., COLLINS S.C. & DUNPHY J.E. - Expérimental studies in cryobiology. - Am. J. Surg. - 1961 - 102, 254.

105/ JUNOD V.T. - Recherches physiologiques et thérapeutiques sur les effets de la compression et de la raréfaction de l'air, tant sur le corps que sur les membres isolés. - Rev. Med. Franç. Etrang. - 1834 - 3, 350.

106/ KANE J.C., & EDWARDS E.C. - Modifications of the renal circulation during the perfusion of the isolated kidney. - Brit. J. Urol. - 1966- 38, 664.

107/ KAROW A.M., WEBB W.R. - Principes and problems of hypothermic organ preservation. - Surg. Gyn. Obst. - 1964 - 119, 609.

108/ KEELER R., SWINNEY J., ULDALL P.R. - Effects of supercooling on the structure and function of rat kidneys. - J. Physiol. - 1966 - 184 69.

109/ KEMP E., CLARK P.B., ANDERSON C.K., PARSONS F.M. - Long term preservation of the kidney. - Proc. Eur. Soc. Dial. Transp. - 1966 - 3, 236.

110/ KENNETH O. - Cadaveric transplants - Brit. J. Urol. - 1966 - 38, 701.

111/ KESTENS P.J. - La perfusion du foie isolé. Son application à l'étude de quelques problèmes de biologie - Arscia Ed. - Bruxelles - 1964

112/ KESTENS P.J., HAXHE J.J., ALEXANDRE G.P.J., HASSOUN A., & LAMBOTTE L. - Conservation du foie en vue de la transplantation. Hypothermie sélective du foie. - Rev. Int. Hépat. - 1965 - 15, 1384.

113/ KHASTAGIR B., SHIBAGAKI M., WILBRANDT R., MONTANDON A., NAKAMOTO S., & KOLFF W.J. - Further experience with cadaver kidney transplantation. - Trans. Am. Soc. Art. Int. Organs - 1966 - 12, 239.

114/ KISER J.C., FARLEY H.H., MUELLER G.F., STROBEL C.J., HITCHCOCK C.R. - Successful renal autografts in the dog after seven hours selective kidney refrigeration. - Surg. Forum - 1960 - 11, 26.

115/ KISER J.C. - Canine renal autografts studies of reversible histopathologic changes following prolonged extracorporeal refrigeration. - Arch. Surg. - 1961 - 83, 502.

116/ KNIGHT P.R., TOMKIEVICZ Z.M., COUCH N.P. - Evaluation of functionning canine renal autografts after sex hours storage. - Surg. Forum - 1963 - 14, 171.

117/ KUSS R., LEGRAIN M., POISSON J., NEDEY R. & CAMEY M. - Problèmes posés par la transplantation des reins de cadavres. A partir de 13 observations personnelles. - Proc. Eur. Dial. Transp. Ass. - 1966 - 3, 185.

118/ KUSS R., DIMOPOULOS C., LANGLOIS J., LABBE G. - Contribution à la préparation du rein de cadavre en vue de conservation pour homotransplantation. - Rev. Franç. Et. Clin. Biol. - 1963 - 8, 1024.

119/ KUSS R., LEGRAIN M., NEDEY R., CAMEY M., POISSON J. - Perspectives offertes par l'homotransplantation rénale hors du lien de parenté. A propos de 21 transplantations dont 13 avec rein prélevé sur le cadavre. - Presse Med. - 1967 - 75, 59.

120/ KUSS R., CAMEY M., POISSON J., & CHATELAIN C. - Aspects chirurgicaux de l'homotransplantation chez l'homme. - Mem. Acad. Chir. - 1966 - 92, 924.

121/ KUSSEROW B.K., CLAFF J.F. - A small ventricle-type pump for prolonged perfusions. - Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs - 1964 - 10, 74.

122/ LABORIT H. & BRUE F. - Oxygène en pression et processus d'oxydo-réduction. - in Clinical Application of hyperbaric oxygen - Elsevier Publishing Co. - Amsterdam - 1964 - 1 vol. - 427 p.

123/ LAGADA L.G., NASBETH D.C., BESZNYAK I., HENDRY W.F., Mac LEOD G. & DETERLING R.A. - Preservation of canine kidneys by hypothermia and hyperbaric oxygen : long term survival of autografts following 24 hours storage. - Ann. Surg. - 1966 - 163, 553.

124/ LAMBOTTE L., KESTENS P.J., HAXHE J.J., - Effects of hypothermia on potassium movements in isolated perfused organs. - Arch. Int. Physiol. Bioch. - 1966 - 74, 541.

125/ LAMELIN J.P., & LEGRAIN M. - La sélection du donneur en vue d'une homotransplantation de rein. - Rev. Prat. - 1965 - 15,(31bis), 24.

126/ LANNON S.G., TUKARAM K.I., OLIVER J.A., Mac KINNON K.J., & DOSSETOR J.B. - Preservation of kidneys assessed by a biochemical parameter. - Surg. Gyn. Obst. - 1967 - 124, 999.

127/ LAPCHINSKI A.G. - Recents results of experimental transplantation of preserved limbs and kidneys and possible use of this technique in clinical practice. - Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1960 - 87, 539.

128/ LARGIADER F. - Organ transplantations - G. Thieme Ed. - Stuttgart - 1966 - 1 vol. - 220 p.

129/ LARGIADER F., HEGGLIN J. & WEGMANN W. - Kritische ueberprüfung des Effekts von Gefrierschutzmitteln auf Kältekonservierte Organtransplantate. - Communication - II° Congrès Eur. Chir. Exp. - Louvain - Avril 1967.

130/ LAVENDER A.R., BERNDT A.A. & STUPKA J.J. - Extracorporeal renal transplantation. - Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs. - 1966 - 12, 246.

131/ LEGRAIN M. - Techniques de dialyse et de transplantation rénale. Presse Med. - 1967 - 75, 337.

132/ LEHR H.B., BERGGREN R.B., SUMMERS A.L., LOTKE P.A. - Freezing and thawing of large organs. - Cryobiology - 1964 - 1, 194.

133/ LEJEUNE G., CASTERMANS A., OTTE H., GROSJEAN O., & PHILIPPART-DUPONT F. - Kidney transplantation under continuous blood flow. Communication - XV° Congrès Eur. Soc. Cardiovasc. Surg. - Amsterdam - Juin 1966 -

134/ LEVY M.N. - Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney. - Am. J. Physiol. - 1959 - 197, 1111.

135/ LINN B.S., BALLISTEROS E., CANADAY W.R., SNYDER G.B. - Plugin kidneys for dialysis of uremic dogs. - Am. J. Surg. - 1966 - 111, 498.

136/ LOCHTE H.L., FERREBEE J.W., THOMAS E.D. - In vitro studies on the preservation of marrow cells in glycerol at law temperatures. - J. Lab. Clin. Med. - 1959 - 53, 117.

137/ LONGMIRE W.P.Jr., CANNON J.A., & WEBER R.A. - Général surgical problems of tissue transplantation. - The Ciba Foundation - "Reservation and transplantation of normal tissues". - J.A. Churchill ed. London - 1954 - 1 vol. 23p.

138/ LOVELOCK J. E. - The mechanism of the protective action of glycerol against hemolysis by freezing and thawing. - Biochem. Biophysiol. Acta. - 1953 - 11, 38.

139/ LYONS G. W., DIETZMAN R. H., & LILLEHEI R. C. - On the mechanism of preservation with hypothermia and hyperbaric oxygen. - Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs - 1966 - 12, 236.

140/ LYONS G. W., DIETZMAN R. H., & LILLEHEI R. C. - Canine kidney preservation by hypothermia and hyperbaria - Cryobiology - 1966 - 2, - 316.

141/ LYONS G. W., MANAX W. G., LARGIADER F., DIETZMAN R. H., & LILLEHEI R. C. - Individual in vitro organ susceptibility to hyperbaric oxygen. - Cryobiology - 1965 - 2, 147.

142/ Mac BRIDE C. M., HEALEY J. E., IBANEZ M. L. & MOORE E. B. - Canine renal storage using hyperbaric oxygenation and hypothermia. Cryobiology - 1966 - 2, 315.

143/ Mac GILLIVRAY J. B., CALNE R. Y. - The effects of ischemia in cada - veric renal transplants - Brit. J. Urol. - 1966 - 38; 121.

144/ Mac LEAN L. D., DOSSETOR J. B., GAULT M. H., OLIVER J. A., INGLIS F. G., & Mac KINNON K. J. - Renal homotransplantation using cadaver donors. - Arch. Surg. - 1965 - 91, 288.

145/ MADSEN P. O. - A renal perfusion system suitable for investigation of renal drug effects in vitro. - Invest. Urol. - 1967 - 4, 88.

146/ MAISIN C. - Sur la conservation d'organes variés dans le phénergan. - C. R. Soc. Biol. - 1951 - 245, 456.

147/ MAKIN G. S., & HOWARD J. M. - Dimethylsulfoxide and supercooling for storage of canine kidneys. - Arch. Surg. - 1965 - 91, 564.

148/ MAKIN G. S., & HOWARD J. M. - Hyperbaric oxygenation and profond hypothermia to preserve canine kidneys. - Arch. Surg. - 1965 - 91, 568.

149/ MALDAGUE P., ALEXANDRE G., MICHIELSEN P. - Some histological aspects of homotransplanted kidney in ion. - Proc. Eur. Dial. Trans. Ass. - 1965 - 2, 206.

150/ MANAX W. G., BLOCH J. H., LONGERBEAM J. K., EYAL Z., & LILLEHEI R. C. - In vitro freezing of whole organs. - Cryobiology - 1964 - 1 - 157.

151/ MANAX W.G., BLOCH J.H., LONGERBEAM J.K., LILLEHEI R.C. - Successful 24 hours in vitro preservation of canine kidneys by the combined use of hyperbaric oxygenation and hypothermia. - Surgery 1964 - 56, 275.

152/ MANAX W.G., BLOCH J.H., LARGIADER F., LYONS G.W., EYAL Z. & LILLEHEI R.C. - Organ perfusion before transplantation with particular reference to the kidney. - Surgery - 1965 - 57 - 528.

153/ MANAX W.G., BLOCH J.H., EYAL Z., LYONS G.W., LILLEHEI R.C. Hypothermia and hyperbaria, a simple méthod for whole organ pré - servation. - J. Am. Med. Ass. - 1965 - 192, 755.

154/ MANAX W.G., HIDALGO F., LYONS G.W., DIETZMAN N., LILLEHEI R.C. - Canine "cadaver" kidneys. - J. Am. Med. Ass. - 1966 - 195, 1010

156/ MANAX W.G., LARGIADER F., & LILLEHEI R.C. - Whole canine or - gan preservation. - J. Am. Med. Ass. - 1966 - 196, 1121.

157/ MANDEL S.R. & RUDOLF L.E. - New methods of whole organ storage. Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs. - 1966 - 12, 229.

158/ MARCHIORO T.L., HUNTLEY R.T., WADDELL W.R., STARZL T.E. The use of extracorporeal perfusion for obtaining post-mortem homo- grafts. - Surgery - 1963 - 54, 900.

159/ MARCHIORO T.L., WADDELL W.R., STARZL T.E. - The use of extra- corporeal perfusion for preparation of organ homografts. - Surg. Fo- rum - 1963 - 14, 174.

160/ MARINESCO V., PAUSESCO F., MARCOULESCO N. - Données expéri- mentales concernant les modifications de certaines fonctions rénales dans l'hypothermie profonde. - Rev. Roumaine Physiol. - 1964 - 1, 53.

161/ MARKLAND C., PARSONS F.M. - Préservation of kidneys for homo - transplantation. - Brit. J. Urol. - 1963 - 35, 457.

162/ MARSHALL V.C., KINCAID-SMITH P.S., YOFFA D.E., MATHEW T.E. Experiences with cadaveric renal transplantation with a report of 11 patients. - Med. J. Australia - 1966 - 1, 921.

163/ MARTIN D., RUBINI M., ROSEN U. - Greffe de rein avec transplantation accidentelle d'un carcinome - J. Am. Med. A-s. - 1965 - 192, 752. (abstract).

164/ MATLOFF D.B., GOWEN G.F. - Hypothermic perfusion : protection for the ischemic kidney. - Arch. Surg. - 1962 - 85, 1003.

165/ MATLOFF D.B., MOBLEY T.L., SCHWARTZ S.I. - Hyperbaric oxy - genation and renal ischemia - Arch. Surg. - 1966 - 92, 83.

166/ MERYMAN M.T. - Mechanics of freezing in living cells and tissues. - Science - 1956 - 124, 515.

167/ MIKAELOFF P., KESTENS P.J., DUREAU G., RASSAT J.P., HAXHE J.J., ALEXANDRE G.P.J., DUBERNARD M., CUILLERET J., HAS - SOUN A., MALDAGUE P. & MORIAN M. - Conservation du foie en vue de la transplantation. - II Transplantation orthotopique du foie après perf usion. - Rev. Int. Hépat. - 1965 - 15, 1401.

168/ MIMS M.M. - Hemodynamics of renal transplantation. - J. Urol. - 1961- 86, 493.

169/ MIRKOVITCH V., PERRIARD M., HAMRA S. & TAVANA M. - Conser- vation du coeur "in vitro" sous hypothermie et oxygène hyperbarique Ann. Chir. Thorac. Cardiovasc. - 1966 - 5, 557.

170/ MIRKOVITCH V., CHAPUIS G., & BESSON A. - Conservation du rein in vitro sous hypothermie et oxygène hyperbare. Nouvelles expérimen- tations et amélioration de la technique. - Communication - II° Con - grès Soc. Eur. Chir. Exp. - Louvain - Avril 1967.

171/ MIRKOVITCH V., PERRIARD M., HAMRA S., & HEGI F. - Con serva- tion du rein "in vitro" sous hypothermie et oxygène hyperbare. - Chir. Exp. - 1967 - 1, 152.

172/ MONSAINGEON A., SHIRAR M. & CROUGNEAU S. - Ischémie rénale et potentiel d'oxydo-réduction des reins. - Communication - II° Con - grès Soc. Eur. Chir. Exp. - Louvain - Avril 1967.

173/ MORRIS G.A., HEIDER C.F., HANDLEY C. - The effect of various ty- pes of prolonged renal ischemia on renal function. - Clin. Res. Proc 1956. - 4, 42.

174/ MOWBRAY J.F., COHEN S.L., DOAK P.B., KINYON J.R., OWEN K. PERCIVAL A., PORTER KA. & PEART W.S. - Huma n cadeveric renal transplantation. Report of 20 cases. - Brit. Med. J. - 1965 - 5475, 1387.

175/ MOYER J.H., HEIDER C., MORRIS G.C., HANDLEY C. - Hypothermia effect of hypothermia on renal damage resulting from ischemia. - Ann. Surg. - 1957 - 146, 152.

176/ MOYER J.H., HEIDER C., MORRIS G.C., HANDLEY C. - Renal failu- re. The effect of complete renal artery occlusion for variable periods of time as compared to exposure to subfiltration arterial pressures below 30 mm Hg for similar periods. - Ann. Surg. - 1957 - 145, 41.

177/ MOYER J.H., MORRIS G.C., & DE BAKEY M.E. - Hypothermia : effect on renal hemodynamics and on excretion of water and electrolytes in dog and man. - Ann. Surg. - 1957 - 145, 26.

178/ MUNDTH E.D., DEFALCO A.J., & JACOBSON Y.G. - Funtional survival of kidneys subjected to extracorporeal freezing and reimplantation. - Cryobiology - 1965 - 2, 62.

179/ MURPHY G.P., - The renal effects of acute hemodilution with hydroxyethyl starch, dextran or saline. - Surg. Gyn. Obst. - 1965 - 121,1325

180/ NAJARIAN J.S., GULYASSY P.P., STONEY R.J., DUFFY G. & BRAUNSTEIN P. - Protection of the donor kidney during homotransplantation. - Ann. Surg. - 1966 - 164, 398.

181/ NAKAMOTO S., FIGUEROA J.E., VERSACI A.A., STRAFFON R.A., KOLFF W.J., - The use of kidneys from cadavers for renal homografts in man. - Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs - 1964 - 10, 247.

182/ NEELY W.A., TURNER M.D. - The effect of arterial venous and arteriovenous occlusion on renal blood flow. - Surg. Gyn. Obst. - 1959 108, 669.

183/ NIZET A. - Comportement fonctionnel du rein de chien soumis à une perfusion artificielle par du sang hépariné. - Communication - II° Congrès Soc. Eur. Chir. Exp. - Louvain - Avril 1967 -

184/ NIZET A., CUYPERS Y., MASSIL ON L., LAMBERT S. - Mise en évidence de facteurs réduisant le débit sanguin rénal et libérés par les hématies. Arch. Int. Physiol. Bioch. - 1957 - 65, 568.

185/ OTTE J.B., MARCHIORO T.L., & STARZL T.E. - Progrès et perspectives en transplantation rénale et hépatique. - Ann. Chir. - 1966 - 20, 1423.

186/ PAOLAGGI F.M., & JARREAU C.Y. - Détermination simultanée des clearances de l'acide p. amino-hippurique et du mannitol en exploration rénale courante. - Presse Med. - 1967 - 75, 806.

187/ PARSONS F.M., MARKLAND C., ROPER F.P., & FOX M. - Cadaveric renal transplantation. Brit. Med. J. - 1963 - I, 930.

188/ PAUSESCU E., BERONIADE V., PLESORIAM A.,- L'activité enzymatique du rein perfusé à de basses températures. - Rev. Roumaine Physiol. - 1964 - 1, 297.

189/ PAYRAN P. - Conservation des tissus et transplantation chirurgicales.- Survie et Conservation biologique - 1963 - 3, 7.

190/ PEGG D.E., CALNE R.Y., PRYSE-DAVIES J., BROWN F.L. - Canine renal preservation using surface and perfusion cooling technique. - Ann. N.Y. Acad. Sci. - 1964 - 120, 506.

191/ PHILLIPS R.A., HAMILTON P.B. - Effect of 20, 60, 120 minutes of renal ischemia on glomerular and tubular function. - Am. J. Physiol. - 1948 - 152, 523.

192/ PRAVAZ - Mémoire sur l'application du bain d'air comprimé au traite - ment des affections tuberculeuses; des hémorragies capillaires et des surdités catarrhales. - Bull. Acad. Med. Paris - 1837, 1838 - 2, 985.

193/ RASSAT J.P., HAXHE J.J. - Evaluation of kidney preservation with the use of hyperbaric oxygen. - Brit. J. Surg. - 1967 - 54, 361.

194/ RETIG A.B., HOLLENBERG N.K., ROSEN S.M., MERRIL J.P., & MURRAY J.E. - Cortical ischemia in renal allograft rejection. - Surg. Gyn. Obst. - 1967 - 124, 989.

195/ RINGDAL R., LINDER E., & PFENNINGER E. - Conservation extra-corporelle du rein de chien avec réimplantation consécutive et né-phrectomie controlatérale. - Acta. Chir. Scand. - 1967 - 133, 5. (Abstract).

196/ SCHMMEL H., CHATELAIN C., WAJCNER G. & LEGRAIN M. - Etude critique des perfusions gazeuses intravasculaires comme procédé de refroidissement ou de congélation du rein. - in Proc. II° Congrès Eur. Dial. Trans. Ass. - Amsterdam - 1965.

197/ SCHIMMEL H., WAJCNER G., CHATELAIN C. & LEGRAIN M. - Freezing of whole rat and dog kidney by perfusion of liquid nitrogen through the renal artery. - Cryobiology - 1964 - 1, 171.

198/ SCHIMMEL H., WAJCNER G., & LEGRAIN M. - Sur une méthode de congélation de reins de rat par une circulation interne d'azote froid. Rev. Franç. Et. Clin. Biol. - 1963 - 8, 1033.

199/ SCHLOERB P.R., WALDORF R.D., WELSCH J.S. - The protective effect of kidney hyperthermia on total renal ischemia. - Surg. Gyn. Obs 1959. - 109, 561.

200/ SEMB G., KROG J., JOHANSEN K., - Renal metabolism and blood flow during local hypothermia studied by means of renal perfusions in situ Acta. Chir. Scand. - 1960 - 253, 196.

201/ SHAKTIN S., AUTHONE R., AUTHONE S., Mac NEILL A.E. - Organ perfusion maintenance of function of canine kidneys in vitro by a new perfusion technique. - Plastic Reconstr. Surg. - 1962 - 29, 167.

202/ SIMSO L.A., TELANDER R.L., HITCHCOCK C.R. - Hypertension following renal autografting in kenya baboon. - Surg. Forum. - 1963 - 14, 170.

203/ SMITH A.V. - Discussion on the survival of tissues at low temperatures. Proc. Rev. Soc. Med. - 1953 - 47, 57.

204/ SMITH A.V. - Studies on golden hamsters during cooling to and remai - ning from body temperatures below 0° - I. Obs. during chilling, freezing and supercooling. - II. Obs. during and after rescuscitation . Proc. Rev. Soc. Biol. - 1956 - 145, 391.

205/ SMITH A.V. - Problems in the rescuscitation of mammals from body temperatures below 0°. - Proc. Rev. Soc. Biol. - 1957 - 147, 533.

206/ SMITH A.V. - Biological effects of freezing and supercooling. - William & Wilkins Co. - Baltimore - 1961.

207/ SMITH G., LEDINHAM I., NORMAN J.N., DOUGLAS T.A., BOSTER E.H., LEE F.D. - Prolongation of the time of "safe" circulatory arrest by preliminary hyperbaric oxygenation and body cooling. - Surg. Gyn. Obst. - 1963 - 117, 411.

208/ STAHL W.N. - Local and systemic factors affecting renal tissue tension. J. Surg. Res. - 1965 - 5, 508.

209/ STARLING E.H. & VERNEY E.B. - Secretion of urine in the isolated kidney. - Proc. Rev. Soc. Med. - London - 1925 - 684, 321.

210/ STARZL T.E. - Experience in renal transplantation. - W.B. Saunders Co. Ed. - Philadelphia - 1964.

211/ STEITZMAN D.M., MAZZE R.I., SCHWARTZ F.D., BARRY K.G. - Mannitol diuresis : a method of renal protection during surgery. - J. Urol. - 1963 - 90, 139.

212/ STRAFFON R.A., HEWITT C.B., KISER W.S., STEWART B.H., NAKAMOTO S., & KOLFF W.J. - Clinical experience with use of 79 kidneys from cadavers for transplantation. - Surg. Gyn. Obst. - 1966 - 123, 483.

213/ STRAFFON R.A., STEWART B.H., KISER W.S., HEWITT C.B., NAKAMOTO S. & KOLFF W.J. - The use of 94 cadaveric kidneys for transplantation. Clinical experience. - Brit. J. Urol. - 1966 - 38, 640.

214/ STUEBER P.J.Jr., KOVACS S., KOLTZKY S. & PERSKY L. - Regio - nal hypothermia in acute renal ischemia. - J. Urol. Balt. - 1958 - 79, 793.

215/ SWALES J.D., MORGAN M.N., - Acute hypertension in dogs following ischemic damage to transplanted kidneys. - Lancet - London - 1965- 2, 219.

216/ TABARIE E. - Sur l'action therapeutique de l'air comprimé. - C.R. Acad Sci. - Paris - 1840 - 11, 26.

217/ TCHETCHIK M., NAKAMOTO S., STRAFFON R.A., & KOLFF W.J. - Transplantation rénale à partir de reins de cadavres. (39 cas). - Israël J. Med. - 1965 - 1, 957. (Abstract).

218/ TELANDER R.L. - Prolonged normothermic perfusions of the isolated primate and sheep kidney. - Surg. Gyn. Obst. - 1964 - 118, 347.

219/ THOMAS A.J. - Survie et conservation biologique. - Masson Ed. - Paris 1963 - 1 vol. - 478 p.

220/ TURCOTTE J.G., CERNY J.C., & GREENE J.A. - Current status of renal transplantation. - Michigan Med. - 1966 - 65, 713. (Abstract).

221/ ULDALL P.R., KEELER R., SWINNEY J., TAYLOR R.M.R. - Some studies in cooling and perfusion of kidneys. - Proc. Eur. Dial. Trans Ass. - 1966 - 3, 241.

222/ VAN ELK P.J., GREEP J.M., VAN DER WERF B.A.M. - Kidney preservation and autotransplantation. - Proc. Eur. Dial. Trans. Ass. - 1965 - 2, 238.

223/ VIEUCHANGE J. - Conservation des tissus et activité biologique. - Survie et Conservation biol. - Masson Ed. - 1 vol. - 1963.

224/ WEEB W.R. & KAROW A.Jr. - Organ preservation with hypothermia. - J. Am. Med. Ass. - 1965 - 191, 1012.

225/ WEISS M. - Rein et hypothermie. - in "Actualités néphr. de l'Hopital Necker". - Flammarion Ed. Med. - Paris - 1962 - 1 vol. - p. 201.

226/ WEELER T.E., THOMAS E.D., MALININ A. - A method for freezing rat kidneys in situ. - Transplantation - 1964 - 2, 534.

227/ WHITTAKER S.R.F. & WINTON F.R. - Perfusion of isolated kidney on a pump-lung system. - J. Physiol. London -1933 - 78, 339.

228/ WOODRUFF, M.F.A. - Ethical problems in organ transplantation. -Brit. Med. J. - 1964 - 2, 1457.

229/ WUYTS J.L., MACK G., GEISERT J., & FONTAINE J.L. - Etude expérimentale de quelques techniques de conservations du rein in vitro. Communication - 69° Congrès Franç. Chir. - Paris - Octobre 1967.

230/ ZOTTI E.F., IKEDA S., LESAGE A.M., SCALY W.C., YOUNG G.W.- Prolonged venovenous perfusion with a membrane oxygenator for respiratory failure. - J. Thorac. Cardiovasc. Surg. - 1966 - 51, 383.

- - -

Imprimé en Allemagne
Druck: PAUL JLLG Photo-Offsetdruck Stuttgart